

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

U. E. R. MEDECINE GRANGE BLANCHE

Année 1976 - N. 411

LES ICTERES POST TRANSFUSIONNELS CHEZ L'HEMOPHILE

LES NOTIONS D'HEMOLYSE ET D'HEPATITE

Thèse

présentée

à l'Université Claude Bernard - Lyon I

et soutenue publiquement le 21 octobre 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Patrick MOULIN

né le 6 avril 1951

à Beaumont sur Oise (Val d'Oise)

Ancien élève de l'Ecole du Service de Santé des Armées de Lyon



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553602_0004

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

U. E. R. MEDECINE GRANGE BLANCHE

Année 1976 - N. 411

LES ICTERES POST TRANSFUSIONNELS CHEZ L'HEMOPHILE

LES NOTIONS D'HEMOLYSE ET D'HEPATITE

Thèse

présentée

à l'Université Claude Bernard - Lyon I

et soutenue publiquement le 21 octobre 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Patrick MOULIN

né le 6 avril 1951

à Beaumont sur Oise (Val d'Oise)

Ancien élève de l'Ecole du Service de Santé des Armées de Lyon



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

=====

U.E.R. MEDECINE GRANGE BLANCHE

=====

Président de l'Université : M. le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : M. le Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président : M. PONCET

Troisième Vice-Président : M. BONNET

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE : GRANGE-BLANCHE : Directeur : M. le Docteur B. SALLE (M.C.A.)

ALEXIS CARREL : Directeur : M. le Professeur C. GIROD

SUD OUEST : Directeur : M. le Professeur J. ROBERT

LYON NORD : Directeur : M. le Professeur J.P. GARIN

Directeur Honoraire : Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : M. le Professeur J.C. CZYBA

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : M. le Docteur A. MORGON (M.C.A.)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : M. le Professeur L. ODDOUX

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : M. le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du Conseil d'U.E.R. : M. le Professeur R. GUILLET

Directeur : M. A. MILLON

MATHEMATIQUES : Directeur : M. le Professeur H. BUCHWALTER

PHYSIQUE : Directeur : M. le Professeur R. UZAN

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur : M. le Professeur J. HUET

SCIENCES PE LA NATURE : Directeur : M. le Professeur BRUN J.

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : M. R. FONTANGES (M.C.A.)

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 :

Directeur : M. le Professeur B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 :

Directeur : M. J. GALLET (Directeur ENSAM)

OBSERVATOIRE : Directeur : M. le Professeur J. H. BIGAY

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : M. le Professeur A SARAZIN

MECANIQUE : Directeur : M. le Professeur J. MATHIEU

A MES PARENTS

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS.

Avec toute mon affection.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur L. REVOL

Il a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respect.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur J. FAVRE GILLY

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse. Ses conseils, son accueil bienveillant, nous ont guidé dans l'élaboration de ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur A. JOUVENCEAUX

Il nous a fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Qu'il veuille bien accepter nos remerciements.

Monsieur le Professeur Agrégé L. DESCOS

Nous avons gardé du semestre passé à sa consultation un excellent souvenir. Il a bien voulu juger ce travail.

Nous l'en remercions vivement.

A Mademoiselle le Docteur E. SAINT PAUL

En remerciement de son accueil et de l'aide précieuse qu'elle
nous a apportée.

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur MARTIN-SIBILLE
Commandant l'Ecole du Service de Santé des Armées de Lyon.

A Monsieur le Médecin en Chef EHRHART
Médecin Chef de l'Hôpital d'Instruction des Armées Desgenettes.

A Monsieur le Médecin en Chef SEPETJAN
Commandant en second l'Ecole du Service de Santé des Armées de Lyon.

Au Docteur GRATALOUP
Ancien commandant en second l'Ecole du Service de Santé des Armées de Lyon.

Aux cadres de l'Ecole du Service de Santé des Armées,
et particulièrement au Médecin Principal LEROY,
au Pharmacien-Chimiste Principal BOURNAUD,
aux Adjudants COURTAUT, VAUTRIN et LOPEZ.

A tous mes camarades de l'Ecole du Service de Santé des Armées
de Lyon.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur TRILLAT

Monsieur le Professeur Agrégé DEJOUR

Monsieur le Professeur LAMBERT

Monsieur le Professeur Agrégé DESCOS

Monsieur le Professeur REVOL

Monsieur le Professeur FAVRE GILLY

I N T R O D U C T I O N

La survenue d'un ictère dans les suites de transfusion est une éventualité relativement fréquente chez l'hémophile qui est par définition un sujet polytransfusé. La responsabilité est généralement attribuée à la transfusion de sang ou de ses dérivés.

Dans une population de 550 hémophiles de LYON et du Centre Médico-Scolaire de MONTAIN, 47 ictères se sont produits de 1958 à 1976, parmi ceux-ci nous avons retenu 32 ictères qui se présentent comme post-transfusionnels : 4 cas d'ictère hémolytique et 22 cas d'ictère par hépatite d'inoculation. Leur étude nous a conduit à aborder aussi l'étude des hépatites d'inoculation anictériques et celle de la fréquence de l'antigène Australia et de l'anticorps correspondant dans la population des hémophiles. Cette analyse nous conduira à des données pratiques concernant le diagnostic des ictères chez l'hémophile et leur prophylaxie qui incombe surtout aux Centres de Transfusion Sanguine dans la préparation des dérivés sanguins : plasma et fractions anti-hémophiliques.

C H A P I T R E I

ICTERES HEMOLYTIQUES PAR PLASMATHERAPIE

Nous avons pu voir 4 cas d'hémophiles ayant présenté un ictère hémolytique, succédant à des transfusions abondantes et répétées de plasma antihémophilique lyophilisé, préparé par le Centre de Transfusion Sanguine, sans tenir compte du groupe sanguin des donneurs.

Ce problème est actuellement résolu mais il est intéressant de connaître sa cause, les moyens de la découvrir et les remèdes qui ont été apportés.

A - OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

CEIG... Etienne, hémophile A grave (taux de facteur VIII inférieur à 1 %) de groupe sanguin A1B, Rhésus positif.

A déjà présenté de nombreux hématomes sous cutanés, plusieurs hématomes intramusculaires, des hémarthroses des deux genoux, d'un coude et d'une cheville.

Il est âgé de 13 ans et pèse 35 Kgs quand il est vu le 24 avril 1963 pour un hématome de triceps sural gauche. On lui transfuse 700 ml de plasma antihémophilique.

Le lendemain, il ressent des frissons, fait une poussée de température, son teint devient ictérique, les urines sont de couleur porto.

Les examens biologiques du 25 avril indiquent :

- une urobilinurie sans sels ni pigments biliaires ;
- une hyperbilirubinémie uniquement libre à 5,5 mg/100ml ;
- une anémie à 3 200 000 globules rouges.

Le bilan d'hémolyse n'a pas été plus poussé aucune recherche d'anticorps n'a été effectuée.

On lui transfuse 500 ml de sang A1B Rhésus positif le 26 avril, les urines reprennent une teinte normale au 3ème jour , il n'y a plus d'ictère au 8ème jour.

COMMENTAIRES DE L'OBSERVATION N° 1

Dans cette observation, on peut seulement retenir le caractère hémolytique de l'ictère apparu le lendemain d'une transfusion de plasma anti-hémophilique. On peut aussi remarquer que le sujet étant de groupe A1 B positif, était porteur des 2 agglutinogènes A et B, mais aucune étude n'a été faite dans le plasma antihémophilique pour connaître le taux d'agglutinine anti A ou anti B. L'hématome du triceps sural peut aussi être incriminé pour expliquer un ictère hémolytique par résorption sanguine.

OBSERVATION N° 2

ETCH... Pierre atteint d'hémophilie A moyenne (taux de facteur antihémophilique VIII de l'ordre de 1 %) de groupe sanguin A1 Rhésus positif.

Fait de fréquents hématomes et a déjà fait des hémathroses des deux chevilles.

Il est âgé de 8 ans, pèse 20 Kgs, quand il fait le 8 mai 1965 une fracture des deux os de l'avant-bras droit, immédiatement compliquée d'un hématome de la face antérieure du poignet droit.

On l'hospitalise pour installer son avant-bras dans un gouttière plâtrée et on lui transfuse du plasma anti-hémophilique.

- 500 ml le 8 mai
- 250 ml le 9 mai
- 500 ml le 10 mai

soit au total 1,250 l de plasma en 3 jours.

Le 9 mai, il accuse des frissons et sa température monte à 39°, le soir.

Le 10 mai, il présente un ictère franc de la peau et des conjonctives, ses urines sont de couleur porto.

Le 11 mai, il est hospitalisé à LYON où l'on pratique différents examens :

- Examens chimiques du sang et des urines :

- hémoglobinurie (réaction de WEBER positive dans les urines, sans présence d'hématies).
- urobilinurie sans sels ni pigments biliaires.
- hyperbilirubinémie 15,9 mg/100 ml uniquement libre.

- Cytologie sanguine :

- anémie à 2 040 000 globules rouges avec 6 g d'hémoglobine.
- réticulocytose très augmentée à 120 000.
- polynucléose : 21 000 dont 91 % P.N.
- nombre normal de plaquettes : 315 000.

- Résistance globulaires :

- mécanique diminuée : 34 % des hématies hémolysées.
- osmotique : . hémolyse incipiens exagérée > 7
 - . hémolyse 50 %, 5,2.
 - . hémolyse terminale normale 3,4.

- Test immunologiques :

- test de COOBS direct positif (++)
 - . avec sérum polyvalent
 - . avec sérum anti gamma G
 - . avec sérum anti non gamma G (absorbé sur gamma G). Il s'agissait probablement d'un anticorps gamma G gamma M et C'
 - . discrète autoagglutination en milieu albumineux
 - . pas d'isoagglutination des hématies trypsinisées
 - . pas d'autoagglutination à froid des hématies.

- Test métaboliques enzymatiques :

- le taux de glutathion réduit est normal (100 mg)
- le taux des glucoses 6 phosphate deshydrogénases est normal.

L'enfant est alors soumis à une corticothérapie à forte dose : 50 mg par jour de PREDNISONNE (SOLUMEDROL) intraveineux pendant 1 semaine ; puis les doses sont abaissées progressivement pendant 3 semaines.

On lui transfuse 250 ml de globules rouges A1 rhésus positif le 13 mai.

Le 18 mai, l'ictère a diminué nettement mais l'anémie persiste (2 900 000 G.R.), il y a toujours une hyperréticulose (240 000) mais presque plus d'hyperbilirubinémie (1,2 mg) ; la résistance osmotique s'améliore (hémolyse 50 % : 4,6) de même que la résistance mécanique (16 %). Le test de COOMBS direct n'est plus que légèrement positif.

Le 24 mai, le malade n'est plus ictérique. Il est encore un peu anémique.

Le 20 juin, une semaine après l'abandon de la cortisone, il va bien. Il n'est plus anémique. Son bilan d'hémolyse est redevenu normal. Son taux de bilirubine est normal. Son test de COOMBS s'est négativé.

Les flacons de plasma qui lui ont été transfusés du 8 au 10 mai n'ont pas été retrouvés.

COMMENTAIRES DE L'OBSERVATION N° 2

Ici, comme dans l'observation précédente, il s'agit bien d'un ictère hémolytique survenu dès le lendemain des premières transfusions de plasma antihémophilique.

Cet épisode hémolytique a été assez aigu pour s'accompagner de frissons, de fièvre et surtout d'hémoglobinurie. L'anémie consécutive a été assez importante.

Une investigation plus poussée a permis de constater la présence d'anticorps fixés sur les globules rouges mais non présents dans le sérum. Ceci permet d'affirmer qu'il ne s'agit pas d'un ictère hémolytique par simple résorption d'hématome et d'incriminer plutôt un mécanisme immunitaire post transfusionnel : le malade étant de groupe sanguin A1 rhésus positif il possédait donc l'agglutinogène A1. Mais le plasma transfusé n'ayant pas été retrouvé, on n'a pu savoir son taux d'agglutinines anti A.

OBSERVATION N° 3

HUO... Joseph, atteint d'hémophilie A moyenne (avec taux de facteur VIII à 1,5 %), de groupe sanguin A1 Rhésus positif.

A eu, au cours de sa vie, de nombreuses ecchymoses et de nombreux hématomes sous cutanés ; il a eu plusieurs hématomes intramusculaires, des hémorragies après extractions dentaires et des hémorragies cataclysmiques après cure chirurgicale de hernie inguinale.

1ère Intervention :

Il est âgé de 62 ans en 1965 et pèse 62 kg quand il fait une volumineuse hématocèle à la suite d'une ponction d'hydrocèle gauche.

Une intervention chirurgicale est pratiquée le 13 novembre 1965 après transfusion de 1,400 l de plasma antihémophilique : ablation en masse de l'hématocèle et du testicule gauche après ligature du cordon. On lui transfuse encore 1 l de sang et 350 ml de plasma antihémophilique le 13 novembre, puis 700 ml de plasma par jour du 14 au 20 novembre et 350 ml par jour du 21 au 30 novembre.

1er épisode ictérique

Un ictère apparaît le 13 novembre et dure jusqu'au 18 novembre. Il a pratiquement disparu quand on pratique le 23 novembre un bilan d'hémo-lyse qui est normal :

- . bilirubine à 1 mgr/100 ml
- . cytologie sanguine :
 - .. globules rouges à 3 500 000
 - .. hématocrite à 29 %
 - .. volume globulaire : 82ℓ³
- . tests immunologiques normaux :
 - .. le test de COOMBS est négatif
 - .. pas d'autoagglutination à froid des hématies
 - .. pas d'isoagglutination des hématies trypsinisées
- . résistances globulaires :
 - .. la résistance osmotique est normale (la résistance mécanique des hématies est seule légèrement diminuée : 14 % des hématies sont hémolysées).

La quantité du plasma antihémophilique perfusé du début à la fin de cet ictère a été de 5,250 l (du 13 au 18 novembre). Le malade a continué à recevoir du plasma sans faire d'ictère du 19 au 30 novembre (4,2001).

Le malade, le 26 novembre, n'est plus anémique : globules rouges à 4 600 000, hématocrites 39 %, volume globulaire à 85ℓ³.

2ème Intervention

Le 3 décembre, 20 jours après l'intervention et 2 jours après l'arrêt des transfusions, survient une hémorragie alarmante par ouverture à la peau d'un gros hématome inguinoscrotal, on réintervient d'urgence, on décaillote, on met à plat et le malade reçoit :

- 1 l de plasma et 500 ml de sang le 3 décembre
- 1,6 l de plasma et 1,500 l de sang le 4 décembre
- 1 l de plasma et 500 ml de sang par jour du 5 au 7 décembre
- 700 ml de plasma par jour du 8 au 15 décembre.

soit au total 11 l 100 de plasma.

2ème épisode ictérique :

Il fait un ictère marqué du 4 au 12 décembre. Un bilan biologique pratiqué le 6 décembre montre :

- Examens chimiques du sang et des urines :

- urobilinurie
- discrète hyperbilirubinémie libre (1,8 mgr/100 ml)

- Cytologie sanguine :

- Anémie à 3 600 000, hémocrite 35 %
- réticulocytose sanguine augmentée (92 000)

- Résistances globulaires :

- résistance osmotique initiale (4,9), totale (2,8), moyenne (4,3) donc normale.
- résistance mécanique légèrement diminuée (16 % des hématies hémolysées)
- résistance acide : test de CROSBY négatif.

- Test immunologiques :

- test de COOMBS direct négatif
- pas d'autoagglutination à froid des hématies
- pas d'isoagglutination des hématies tryprinisées
- une élution $\times$ des hématies n'a pas permis de retrouver d'anticorps dans l'éluat.

Ainsi, on n'a pas pu prouver la présence d'anticorps dans le sang du malade mais on a pu retrouver 10 flacons de plasma transfusés. Ils contenaient tous des agglutinines anti A1, sept d'entre eux à un taux élevé de 1/8 à 1/32, les trois autres à un taux faible de 1/2 à 1/4.

A partir du 12 décembre, le nouvel ictère a peu à peu disparu. Le malade a bien cicatrisé sans faire d'hémorragie. Il a quitté l'hôpital en bon état, non ictérique, non anémique, le 25 décembre 1965.

COMMENTAIRES DE L'OBSERVATION N° 3

Ainsi dans cette observation, un ictère important est survenu à deux reprises chez un malade A1 Rhésus positif, à des moments où son état nécessitait des transfusions importantes de plasma antihémophilique.

Une anémie importante accompagnait chaque fois cet ictère mais elle pouvait être motivée par des hémorragies. L'importance des hémorragies a conduit chaque fois à transfuser du sang et du plasma mais il s'agissait chaque fois de sang isogroupe.

Au cours du premier ictère aucun bilan d'hémolyse n'a été fait au moment de l'ictère ; le bilan pratiqué dans les suites s'est montré normal.

Par contre, le bilan pratiqué au cours du second ictère a permis d'affirmer sa nature hémolytique, aucun anticorps n'a pu être mis en évidence sur les globules rouges dans le sérum ou l'éluat des globules rouges, mais on a pu retrouver un certain nombre de flacons de plasma transfusés et reconnaître à sept d'entre eux un taux élevé d'agglutinine anti A1.

▣ TECHNIQUE DE L'ELUTION : Préparation d'une suspension des hématies du malade. Chauffage à 57°, pendant 5 minutes, centrifugation et prélèvement du liquide surnageant dans lequel on cherche à mettre en évidence des anticorps, auparavant fixés sur les hématies.

OBSERVATION N° 4

PERR... Yves, atteint d'hémophilie B légère (taux de facteur IX à 6 %) de groupe sanguin A1 Rhésus positif.

A toujours fait facilement des ecchymoses et des hématomes sous cutanés. Il a fait à l'âge de 6 ans des hémorragies cataclysmiques à la suite d'une amygdalectomie et d'une adénoïdectomie.

Il est âgé de 13 ans, quand le 14 mars 1967 il subit des extractions dentaires pour lesquelles on lui transfuse du plasma antihémophilique :

- 0,700 l le 13 mars
- 1 l le 14 mars
- 0,700 l le 15 mars
- 0,350 l le 17 mars

Il reçoit donc au total 2,750 l de plasma pour un poids qui est alors de 33 kg.

Le 15 mars, il vomit, il présente des frissons et un accès de température à 40°.

Le 16 mars apparaît un ictère qui s'accroît le 17 mars et ne disparaît qu'au bout d'une semaine, la température cède au 31^e jour, l'anémie est compensée par des transfusions de sang isogroupe pratiquées du 19 au 25 mars.

Un bilan biologique est pratiqué le 17 mars 1967 :

- Examens chimiques du sang et des urines :

- urobilinurie sans sels ni pigments biliaires
- hyperbilirubinémie libre (4,8 mgr/100 ml)

- Cytologie sanguine :

- anémie à 1 900 000 globules rouges
- hémocrite à 22 %
- volume globulaire moyen 84 μ^3
- hémoglobine 7 gr
- réticulocytose à 83 000

- Résistances globulaires :

- diminution résistance osmotique initiale (> 7) mais la résistance moyenne (hémolyse 50 %) 4,3 et terminale 2,8 sont normales
- diminution de la résistance mécanique : 18 % des hématies sont hémolysées.

- Tests immunologiques :

- Test de COOMBS direct légèrement positif avec :
 - . un sérum polyvalent à large spectre
 - . un sérum antigamma G
 - . un sérum antinongamma G (absorbé sur gamma G). Il s'agissait donc vraisemblablement d'un anticorps gamma G + gamma M + C'
- Pas d'autoagglutination à froid des hématies
- Pas d'isoagglutination des hématies tryprinisées
- En éluant une suspension des hématies du malade, on retrouve alors l'anticorps dans l'éluat, il se comporte comme une agglutinine anti A2, agglutinant les globules A2 et n'agglutinant pas les globules O.

- Test métaboliques :

- taux de glutathion réduit, normal.

- Bilan hépatique :

- Pas d'atteinte hépatique, transaminase SGOT : 34 ui
SGPT : 14 ui

Le malade quitte le service le 1er avril, il n'est plus ictérique. Il n'est plus anémique, son bilan d'hémolyse est redevenu normal.

COMMENTAIRES DE L'OBSERVATION N° 4

Dans ce cas, l'ictère est survenu dès le 3e jour d'une série de 4 jours de transfusions massives de plasma antihémophilique et s'est accompagné de vomissements, de frissons, de température élevée et d'une anémie importante non liée à des hémorragies. La preuve hémolytique a été apportée par le bilan d'hémolyse : on a pu retrouver des anticorps sur les hématies et prouver qu'ils les fragilisaient. On a pu les retrouver aussi en éluant les hématies et les identifier à des agglutinines anti A2. Les flacons de plasma n'ayant pu être retrouvés, aucune investigation n'a pu être faite de ce côté.

B - ETUDE ANALYTIQUE DE CES 4 OBSERVATIONS

L'analyse de ces 4 observations nous permet de dégager certains caractères communs cliniques ou biologiques.

I - L'hémophilie

Ces ictères surviennent dans trois cas chez des hémophiles A et dans un cas chez un hémophile B.

L'importance du déficit en facteur antihémolytique est variable :

CEIG... Etienne, hémophile A grave , taux de facteur VIII, 1 %
ETCH... Pierre, hémophilie A moyenne, taux de facteur VIII, 1 %
HUO... Joseph, hémophilie A moyenne, taux de facteur VIII, 1,5 %
PERR... Yves, hémophilie B légère, taux de facteur IX, 6 %.

Le groupe sanguin diffère suivant les cas, dans trois sur quatre, le groupe est de type A :

ETCH... Pierre, groupe A1

HUO... Joseph, groupe A1

PERR... Yves, groupe A2

et dans un cas, le groupe est de type AB :

CEIG... Etienne, groupe A1B

mais tous possèdent un agglutinogène A. Aucun accident chez des hémophiles du groupe O. Il se trouve que dans ces cas, le rhésus était positif.

Ces ictères sont survenus à la suite de transfusions de plasma antihémophilique soit pour des hématomes intramusculaires (cas 1 et 2) soit pour des hémorragies après intervention chirurgicale (cas 3) ou extraction dentaire (cas 4).

II - Le Plasma antihémophilique

Dans les cas 1, 2, 4 la transfusion de sang isogroupe n'a été pratiquée qu'après l'apparition de l'ictère donc, le sang ne pouvait être tenu pour responsable ; le cas 3 est le seul où au cours de chaque épisode hémorragique, l'importance des hémorragies a obligé à perfuser simultanément du plasma et du sang, mais il s'agissait de sang isogroupe. Il n'y avait dans le sang du receveur aucun anticorps irrégulier.

Le plasma antihémophilique paraît donc seul incriminable transfusé le plus souvent en grande quantité (15-20 ml par kilo et par jour).

Malades	Age	Poids	Volume total de plasma	Nombre de jour de plasma	Volume quotidien de plasma	Plasma par kg et par jour
CEIG...	13	35 kg	700 ml	1	700 ml	20 ml/kg
ETCH...	8	20 kg	1 250 ml	3	410 ml	62 ml/kg
HUO...	62	65 kg	5 250 ml	6	900 ml	80 ml/kg
HUO...	62	65 kg	11 100 ml	13	860 ml	170 ml/kg
PERR...	13	33 kg	2 750 ml	4	690 ml	83 ml/KG

De plus ces plasmas ont été préparés sans égard du groupe du donneur.

III - L'ictère clinique

L'ictère apparaît très rapidement après le début de la transfusion de ces plasmas.

Dans le cas 1 : dès le lendemain

Dans le cas 2 : le lendemain

Dans le cas 3 : 1er épisode : le lendemain également

2e épisode : 1 jour après

Dans le cas 4 : 2 jours après.

Nous remarquons dans les cas 1, 2, 3 (1er épisode) et 3 (2e épisode) que cet ictère s'installe dès que les doses de plasma transfusés atteignent environ 15 à 20 ml/kg/jour.

Son installation est précédée dans le cas 1, 2 et 4 par des frissons, un accès de température (39°, 40°) et dans le cas 4 par des signes digestifs : vomissements.

Sa durée est pratiquement sensiblement la même, quelque soit le cas ; il disparaît progressivement en une huitaine de jours.

IV - Le bilan biologique d'hémolyse

1) L'examen des urines permet de soupçonner la nature hémolytique de cet ictère : urines de couleur porto avec un taux élevé d'urobiline sans sels ni pigments biliaires avec même dans le cas 4 une hémoglobinurie.

2) Les examens de sang montre une hyperbilirubinémie libre avec bilirubinémie conjuguée normale.

Cas 1, 2, 4 : une hyperbilirubinémie entre 5 et 6 mg/100 ml.

Cas 3 (1) et 3 (2) : elle est discrète : 1 à 2 mg/100 ml (n° 1).

3) La cytologie confirme l'anémie importante entre 2 000 000 et 3 000 000 de globules rouges, normocytaires et normochromes avec une réticulose très augmentée (100 000).

Cette anémie est d'installation rapide et est non motivée dans les cas 1, 2, 3 (1) et 4 par des hémorragies. Elle se corrige progressivement en 8 jours par des transfusions de sang isogroupe.

4) Un bilan d'hémolyse plus complet pour chercher la cause n'a été pratiqué que dans les 3 dernières observations.



a - Les résistances globulaires sont souvent diminuées.

Dans deux cas : 2 et 4 il y a fragilité osmotique portant sur l'hémolyse initiale (cas 2 = 6, cas 4 = 7) alors que l'hémolyse 50 % est presque normale (cas 2 = 3,4, cas 4 = 4,3), l'hémolyse terminale est normale (cas 2 = 3,4, cas 4 = 2,8) ; dans le cas 3, la résistance osmotique est restée normale pendant les deux épisodes.

La résistance mécanique est diminuée dans les 4 cas :

Cas 2 : 34 % d'hématies hémolysées

Cas 3 : (1) : 14 % d'hématies hémolysées

Cas 3 : (2) : 16 % d'hématies hémolysées

Cas 4 : 18 % d'hématies hémolysées.

b - Les tests immunologiques sont souvent positifs, prouvant la présence d'anticorps.

Tests de COOMBS direct : positif (++) dans le cas 2, légèrement positif dans le cas 4, négatif dans le cas 3 (1) et 3 (2).

Dans tous les cas : ni autoagglutination à froid des hématies
ni isoagglutination des hématies trypsinisées.

c - Les tests métaboliques ont été normaux : cas 3 et 4.

5) La recherche des anticorps dans les éluats des hématies n'a été pratiquée que dans les cas 3 et 4 :

- a été négative dans le cas 3 (2)

- a été positive dans le cas 4, le groupe sanguin était A1 et les anticorps se composant comme des agglutinines anti A1.

6) La recherche des agglutinines dans les flacons de plasma. La responsabilité des pools de plasma n'a pu être prouvée biologiquement que dans le cas 3 (2) où on a pu retrouver les flacons de plasma et titrer leurs anticorps : il s'agissait d'agglutinines anti A1, comportant des anticorps salins à des taux de 1/2 à 1/32 et des anticorps en milieu albumineux à des taux un peu moindre ne dépassant pas 1/8. Les anticorps disparaissant par le chauffage, il n'y avait pas d'hémolysine.

V - Le bilan hépatique

Aucune atteinte n'a été trouvée : seul dans le cas 4 le bilan a été fait : transaminases normales SGOT : 34 unités, SGPT : 14 unités. De plus, dans les autres cas, il n'a été trouvé ni sels, ni pigments biliaires dans les urines.

VI - Evolution et traitement

Nos malades sont guéris en quelques jours, environ 8 jours après avoir reçu des transfusions de sang isogroupe ou mieux des globules de groupe 0 pouvant réparer l'anémie, la corticothérapie utilisée dans un cas ne paraît pas utile.

Les bilans d'hémolyse, le dosage de bilirubine réalisée après cette période de 8 jours furent normaux, le test de COOMBS négatif.

C - DISCUSSION

De tels faits devraient être fréquents, étant donné la fréquence et l'abondance des transfusions de plasma chez l'hémophile mais ils se résument peut-être souvent à un subictère qui passe inaperçu.

On y trouve une analogie avec les ictères hémolytiques dus aux donneurs universels dangereux, à l'époque où l'on transfusait à tous les receveurs du sang de donneur universel de groupe O. C'était la notion de sang dangereux, par la présence d'un taux élevé d'agglutinines anti A ou anti B dans le plasma du donneur O, responsable de l'hémolyse des globules du receveur.

AUBERT, en 1942, a décrit plusieurs accidents hémolytiques chez des receveurs de groupe A, à la suite de transfusions de donneurs O ayant des titres élevés d'agglutinines anti A. Peu à peu, s'accrédita l'idée d'éliminer des centres de transfusion sanguine, les donneurs universels dangereux, définis comme ayant :

- soit des agglutinines salines anti A ou anti B, à des titres supérieures à 1/50
- soit des agglutinines immunes en milieu albumineux, à des titres supérieurs à 1/20
- soit des hémolysines anti A ou anti B.

La pratique plus récente des transfusions isogroupes a permis de voir disparaître les ictères hémolytiques post-transfusionnels lors des transfusions de sang ou de globules et d'utiliser même le sang des donneurs universels dangereux en ne le transfusant qu'aux receveurs du groupe O dont il ne risque pas de détruire les globules.

La notion de plasma dangereux par le titre élevé d'agglutinines anti A ou anti B paraît avoir été longtemps ignorée ou sous-estimée.

Pourtant dès 1946, EBERT et EMERSON ont signalé la diminution de la résistance osmotique et de la survie des hématies des sujets de groupe A, B ou AB recevant d'abondantes quantités de plasma provenant de pools de

plasmas préparés par les centres de transfusion : ces sujets présentaient souvent un peu d'anémie, parfois de l'ictérie, exceptionnellement une hémoglobinurie.

GASSER, en 1945, a rapporté trois cas d'anémie hémolytique aiguë chez des nourrissons de groupe A ayant reçu des doses de 50 à 90 ml de plasma.

RUTZKY, COHEN et ZUELZER, en 1956, rapportent les premiers cas d'anémie hémolytique observés chez des hémophiles après des transfusions de plasma : il s'agit de quatre hémophiles qui ont présenté des épisodes passagers d'hémolyse intravasculaire avec sphérocytose, augmentation de la fragilité osmotique et test de COOMBS direct positif. Dans les pools de plasma transfusés, ils ont pu retrouver des taux d'anticorps salins anti A1 à des taux élevés de 1/64 à 1/512, mais ils n'ont pas trouvé d'anticorps immuns. Par contre des pools de plasma ne titrant pas plus de 1/16 en anticorps anti A1 ne provoquaient jamais d'hémolyse.

TOPLEY, en 1963, a invoqué le même mécanisme pour expliquer des hémoglobinuries tardives chez de grands brûlés de groupe A, B ou AB ayant reçu des quantités abondantes de plasma.

En 1966, de nouveaux cas d'ictères hémolytiques chez des hémophiles transfusés, sont rapportés par KEIDAN, LOHAR et MAINWARING par OBERMAN, BARNES et GINTHER. Il s'agit d'hémophiles de groupe sanguin A le plus souvent, plus rarement B, qui présentent pendant quelques jours une autoagglutination des hématies et un test de COOMBS direct positif après avoir reçu des transfusions abondantes de plasma lyophilisé.

OBERMAN et ses collaborateurs ont pu, comme nous, retrouver des agglutinines anti A ou anti B dans l'éluat des hématies du malade ; ils ont pu aussi relever dans les plasmas en cause des taux d'agglutinines salines de 1/8, 1/32 et des taux encore plus élevés d'agglutinines immunes, de 1/64 à 1/128.

En 1969, DELMAS, MARSALET, PARQUET, GERNEZ, BAUTERS et GOUDEMAND ont étudié systématiquement 10 hémophiles de groupe sanguin A, B ou AB, traités par plasmathérapie pour des accidents hémorragiques. Après 16 séries de transfusions chez ces dix malades, ils ont observé 6 fois un ictère clinique et 8 autres fois, une hyperbilirubinémie sans ictère apparent ; cette hyperbilirubinémie était proportionnelle au volume de plasma injecté ; le test de COOMBS était positif dans plusieurs cas et se négativait en 8 jours. Les anticorps fixés ont été retrouvés 13 fois dans l'éluat des hématies ; dans les pools de plasma on a pu trouver des anticorps salins naturels à des taux supérieurs à 1/64 quand l'ictère se manifestait cliniquement, à des taux compris entre 1/16 et 1/64 quand l'hyperbilirubinémie était constatée sans ictère manifeste ; des anticorps immuns étaient également trouvés à des taux de 1/8 à 1/128.

Des accidents hémolytiques analogues ont été observés chez des hémophiles n'ayant reçu que des fractions plasmatiques antihémophiliques du type de la fraction I de COHN : tels sont les cas de MARDER et SCHULMAN en 1956, de SCHOTT, BALLORD et RADE en 1966 : ces derniers auteurs ont pu retrouver des taux élevés d'agglutinines anti A dans la fraction antihémophilique.

Dans toutes ces observations comme dans la nôtre, on trouve décrits cliniquement trois degrés possibles de réaction hémolytique :

- au maximum, mais exceptionnelement, une hémoglobinurie suivie d'anémie (cas de KEIDAN)

- en général, un ictère durant quelques jours accompagné de fièvre et d'anémie

- au minimum, une anémie transitoire.

Biologiquement on retrouve dans la plupart des cas :

- une hyperbilirubinémie libre avec urobilinurie
- une anémie avec réticulocytose sanguine
- une discrète sphérocytose avec diminution de la résistance osmotique ou mécanique des hématies
- un test de COOMBS direct positif (dans les cas où les agglutinines transfusées sont immunes)
- parfois une autoagglutination des hématies.

Les anticorps anti A ou anti B ont pu être retrouvés plusieurs fois dans l'éluat des hématies comme dans notre cas n° 3 : il s'agit alors d'anticorps immuns.

Quand les isoagglutinines anti A ou anti B peuvent être retrouvées dans les pools de plasmas, il s'agit toujours plus souvent de deux sortes d'anticorps :

- agglutinines salines à des taux de 1/4 à 1/32
- agglutinines immunes décelées en milieu albumineux à des taux de 1/4 à 1/256.

Selon GROVE et ses collaborateurs (1953) et selon DELMAS-MARSALET (1969) les accidents hémolytiques ne peuvent apparaître que s'il existe des anticorps immuns à un taux élevé. Ces anticorps immuns se trouveraient dans le quart des cas dans le plasma selon DARNBOROUGH, qui, en 1963, examinant 93 pools de plasma a trouvé que 23 d'entre eux contenaient des anticorps immuns.

Les moyens de prévention de ces accidents hémolytiques par transfusion plasmatique, tels qu'ils se présentent, discutés par ces différents auteurs sont de trois ordres pour les centres de transfusions auxquels ils incombent :

1) Sélectionner les plasmas qui n'ont qu'un faible titre d'anticorps salins, inférieur à 1/16, paraît la solution idéale, mais il faudrait aussi chercher les anticorps immuns qui peuvent exister même si le taux des anticorps salins est bas et cette recherche est trop longue ; d'autre part même si le taux des anticorps naturels est faible et en l'absence d'anticorps immuns, un accident hémolytique peut survenir si les quantités transfusées sont très importantes.

2) Adjoindre des substances de groupe A ou B de WITEBSKY mais l'expérience a montré que les agglutinines immunes qui sont les plus nocives étaient peu saturables (OBERMAN).

3) Confectionner des pools de plasma isogroupe A, B, O de façon à pouvoir pratiquer, chez les hémophiles en particulier, d'abondantes transfusions de plasma isogroupe. Cette solution offre le maximum de sécurité et si elle entraîne une certaine complication au stade de l'utilisation, elle comporte par contre, une simplification au stade de la production puisqu'elle supprime la nécessité de titrer les agglutinines. S'il est peut-être difficile de réaliser des pools de plasma des groupes rares B ou AB, il est par contre facile de réaliser des pools de plasma qui peuvent être transfusés non seulement aux sujets de groupe A, mais aussi à ceux de groupe B ou AB les taux d'agglutinines B étant rarement assez élevés pour être nocifs.

C'est à la troisième solution qu'ont recouru DELMAS MARSALLET et GOUEMAND à Lille et il semble qu'ils n'avaient plus observé d'accident hémolytique.

C'est également à cette troisième solution qu'a recouru le Centre de Transfusion de Lyon de 1967 à 1971 à la demande du Docteur FAVRE GILLY et peut être sur la suggestion du Docteur JOUVENCEAU. Pendant toute cette période, où toute transfusion plasmatique était isogroupe, il n'est plus survenu d'ictère hémolytique post transfusionnel chez les hémophiles de Lyon et de la région.

Depuis 1971, on est revenu au Centre de Transfusion de Lyon à la première solution qui permet de ne pas sélectionner les plasmas en fonction du groupe sanguin du malade et d'assurer ainsi une distribution sans problème du plasma.

Dans cet esprit la préparation du plasma antihémophilique qui s'est fait à Beynost sous la direction de Mademoiselle DENOS comporte d'abord l'examen des donneurs et l'on élimine tout donneur dont le taux d'agglutinines anti A ou B dépasse 1/60. Secondairement on refait une recherche des agglutinines dans le pool de plasma, dans cette méthode la plupart des plasmas garde un taux d'agglutinines inférieur à 1/60 et il est prouvé qu'on peut les transfuser sans aucun incident chez les donneurs même en transfusions massives, mais si le taux du pool de plasma dépasse 1/60 on sélectionne alors les fractions de plasma correspondant que pour les transfuser à des sujets de groupe O ou B s'il s'agit d'agglutinines anti A.

Le Centre de Transfusion de Lyon ne garde la pratique du plasma isogroupe sans aucune préparation d'agglutinines que pour la préparation récente de plasma frais congelé qui se fait actuellement uniquement à l'Hôpital Cardiologique pour les interventions cardiaques avec circulation extra corporelle.

Mais actuellement les progrès faits dans le fractionnement du plasma permettent de transfuser aux hémophiles des fractions A (cryoprécipités) ou B (PPSB) qui ont perdu en grande partie les agglutinines anti A ou anti B.

La fraction de PPSB qui n'est apporté que sous un très faible volume ne comporte pratiquement plus d'agglutinines.

La cryoprécipité peut comporter encore quelques agglutinines mais dans sa préparation les donneurs sont éliminés si leurs taux d'agglutinines est trop élevées puis la fraction cryoprécipitée **est contrôlée** à nouveau. Il se trouve que les taux mesurés n'ont jamais dépassé 1/60 si bien que tous les cryoprécipités préparés actuellement ont pu être utilisés sans incident chez tous les hémophiles de tous les groupes sanguins.

Actuellement le Professeur REVOL, le Professeur FAVRE GILLY et le Docteur SAINT PAUL n'utilisent presque plus de plasma anti hémophilique mais se servent de fractions : cryoprécipités ou PPSB et de ce fait l'ictère hémolytique post transfusionnel a disparu.

CHAPITRE II

ICTERES PAR HEPATITE D'INOCULATION

Devant un ictère post transfusionnel chez l'hémophile, une fois éliminé l'ictère hémolytique se pose le problème de l'hépatite ictérique d'inoculation.

Un certain nombre de cas d'hépatites ictériques ont été signalée parmi les hémophiles de Lyon, mais peu ont été suivis de très près, car la plupart se sont passées à domicile en dehors de tout service hospitalier. Par contre les hépatites post transfusionnelles ont été suivies et étudiées soigneusement chez les hémophiles de MONTAIN (Centre Médico-Scolaire pour enfants hémophiles de la Croix-Rouge Française).

A - HEPATITES ICTERIQUES D'INOCULATION CHEZ LES HEMOPHILES DE MONTAIN

Durant les 18 dernières années scolaires écoulées, 288 enfants hémophiles sont passés au Centre de Montain, 24 hépatites ictériques se sont déclarées dans l'établissement au cours de cette période. Il est à noter par ailleurs que 12 enfants avaient des antécédents déclarés d'hépatite ictérique post transfusionnelle probable avant leur entrée à Montain. A Montain même, parmi ces 24 hépatites ictériques suivies : 6 cas ont formé une épidémie en février 1972. Ces 6 cas furent d'abord considérés comme post transfusionnels : ils avaient tous reçus dans des délais variables des transfusions avant leur hépatite, ces transfusions pouvant être considérées comme responsables. Ces

six hépatites se sont toutes traduites par un ictère plus ou moins marqué, une perturbation du bilan hépatique avec élévation des transaminases mais elles se sont toutes succédées avec un intervalle de 8 à 15 jours, l'épidémie s'étendant sur 50 jours et surtout la recherche de l'antigène Australia comme de l'anticorps correspondant fut négative dans tous les cas. De plus une enfant avait déjà présenté une hépatite d'inoculation confirmée par la virologie. Elles furent classées comme hépatites épidémiques infectieuses. Nous avons donc finalement retenu que 18 observations d'hépatite ictérique d'inoculation.

I - OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 5

CAD... Bernard, hémophile B moyen né en 1956, entré à Montain en 1963, a eu 57 transfusions au total (50 avant Montain puis 7 à Montain) jusqu'en mai 1967.

Dernière transfusion le 12 février 1967 : 1 plasma anti-hémophilique.

Le 3 avril 1967, soit 47 jours après la dernière transfusion, après une période de 15 jours d'anorexie, de malaise général, de fatigue, de constipation, l'enfant présente une douleur de l'hypochondre droit, température à 40°, vomissements, subictère des conjonctives et gros foie, pas de splénomégalie.

Le 4 avril : ictère prononcé généralisé, urines foncées avec présence de sels et pigments biliaires, selles décolorées.

BILAN HEMATOLOGIQUE

VS 8 % à 1 heure

Globules rouges : 4 500 000

Hématocrite 44 %, Hémoglobine 12,6 g

Globules blancs : 9 200 avec 58 % neutrophiles
0 % éosinophiles
0 % basophiles
32 % lymphocytes

BILAN HEPATIQUE

- Tests de rétention perturbés

Bilirubine totale 35 mg
Cholestérol 2,16 g
Phosphatases alcalines 3,8 m Moles

- Test d'insuffisance hépatocellulaire normaux

Albumine 40 g/l

- Tests d'inflammation

Tests de floculation légèrement positif (+)
Protides totaux à 75 g/l avec S/G = 1,03
Electrophorèses des protéines : augmentation des α_2
et γ globulines
Albumine 61 %
Globulines α_1 5 %
 α_2 16 %
 β 13 %
 γ 34 %

- Tests de Cytolyse perturbés

Transaminases SGOT	1 800 UI
SGPT	2 000 UI

BILAN VIROLOGIQUE

La recherche de l'antigène Australia et de l'anticorps correspondant n'était pas encore pratiquée à cette époque.

SUITES

Repos au lit 30 jours régime hépatique, hépatoprotecteurs, corticothérapie pendant 47 jours, 2 mg/kg/j du 4 mai au 28 mai et 1 mg/kg/j du 28 mai au 10 avril, antibiothérapie : Tétracycline 1 g/j du 4 mai au 25 mai.

La température a duré 2 jours, l'hépatomégalie 3 jours, l'ictère 15 jours, les urines et les selles sont redevenues normales au bout de 12 jours. Le bilan biologique, en particulier la bilirubine, est redevenu normal au bout d'un mois, les transaminases après leur montée maximum le 4 avril, se sont abaissées rapidement pour redevenir normales à la fin du mois.

Un an plus tard, pas de séquelle clinique ni biologique.

OBSERVATION N° 6

HIL... Claude, hémophile A grave né en 1954, entré à Montain en 1962, a eu 27 transfusions au total (2 avant Montain puis 25 à Montain) jusqu'en avril 68.

Le 9 avril 1968 soit 90 jours après une transfusion de 4 flacons de plasma, apparition d'un subictère des conjonctives et des téguments. Foie et rate non perçus, urines de couleur orangée.

BILAN HEMATOLOGIQUE

VS 6 % à 1 heure

Globules rouges : 4 050 000

Hématocrite 41 %, Hémoglobine 13 g
Globules blancs : 6 840 avec 26 % neutrophiles
5 % éosinophiles
1 % basophiles
56 % lymphocytes

BILAN HEPATIQUE

- Tests de rétention perturbés

Bilirubine totale 20 mg
Phosphatases alcalines 4,5 m Moles
Cholestérol 1,8 g

- Tests d'insuffisance hépatocellulaire normaux

Albumine normale 40 g/l

- Tests d'inflammation normaux

Tests de flocculation négatifs.
Electrophorèse des protéines normale.

- Test de Cytolyse très perturbés

Transaminases SGPT 1 300 UI
SGOT 1 850 UI

BILAN VIROLOGIQUE

Recherche de l'anticorps et l'antigène Australia non encore pratiquée à cette époque.

SUITES

Repos au lit 4 semaines, régime hépatique, hépatoprotecteurs (Driol, Hebucol) Terramycine 8 jours, corticothérapie 27 jours à dose dégressive de 35 mg/j à 5 mg/j du 10 avril au 7 mai 1968.

La température a duré 2 jours, le subictère 3 jours, les urines sont redevenues normales en 3 jours également. Le taux des transaminases après le pic du 1er jour, a eu une remontée à 230 UI pour les SGPT et à 1 020 UI pour les SGOT à l'arrêt de la Cortisone le 7 mai, valeurs normales 2 mois après. En dehors des transaminases, le bilan biologique est redevenu normal un mois après le début de l'ictère.

Un an plus tard pas de séquelle clinique ni biologique.

OBSERVATION N° 7

PREH... Jacques, hémophile A grave né en 1961, entré à Montain en 1967, a eu 45 transfusions au total (30 transfusions avant Montain, puis 15 transfusions à Montain) jusqu'en janvier 1970.

Le 11 janvier 1970, 56 jours après une injection de plasma de 525 cm³ et 1 F.A., apparition d'un subictère des conjonctives, téguments jaunâtres, température à 38°, foie débordant de 4 travers de doigts dur indolore, la rate n'est pas perçue, urines foncées avec présence de sels et pigments biliaires, selles décolorées.

BILAN HEMATOLOGIQUE

VS 1 % à 1 heure

Globules rouges 4 940 000

Hématocrites 43 %, Hémoglobine 13,6 g

Globules blancs 8 600 avec 54 % neutrophiles
0 % éosinophiles
0 % bsinophiles
39 % lymphocytes

BILAN HEPATIQUE

- Tests de rétention perturbés

Bilirubine totale 67 mg
Cholestérol 1,9 g
Phosphatases alcalines normales 3,8 m Moles

- Tests d'insuffisance hépatocellulaire très légèrement modifiés

Albumine 34 g/l

- Tests d'inflammation perturbés

Tests de floculation positifs (++)
Protéines totales 61,2 g avec rapprot S/G = 1,38
Electrophorèses des protéines : augmentation des α_2 globulines
Albumine 54 %
Globulines α_1 3,5 %
 α_2 13 %
 β 13,4 %
 δ 17,5 %

- Tests de Cytolyse perturbés

Transaminases SGPT 1 250 UI
SGOT 2 100 UI

BILAN VIROLOGIQUE

La recherche de l'anticorps anti Australia pratiquée le 14 février par immunodiffusion et électro-immunodiffusion fut positive (titrage non communiqué). Aucune trace de l'antigène Australia.

SUITES

Repos au lit 33 jours, régime hépatique, hépatoprotecteurs (Driol, Hebucol), corticothérapie pendant 30 jours à doses dégressives de 50 mg à 5 mg du 12 janvier au 10 février, Terramycine pendant 11 jours du 11 au 22 janvier.

La température a duré 2 jours, les urines orangées 4 jours, le subictère 15 jours, l'hépatomégalie une semaine.

Le 12 février 1970 soit environ un mois après l'apparition du subictère, les transaminases et le reste du bilan biologique sont normaux. La recherche de l'anticorps anti Australia fut négative un an après. L'antigène Australia n'a jamais été détecté.

Un an plus tard pas de séquelle clinique ni biologique.

OBSERVATION N° 8

ETCH... Pierre, hémophile A moyen né en 1957, entre à Montain en 1963, a eu 18 transfusions au total (10 avant Montain puis 8 à Montain) jusqu'en mars 1970.

Le 4 mars soit 46 jours après la transfusion d'une F.A, montée thermique à 38°, puis 39° le lendemain et 40° le surlendemain. Examen clinique négatif, foie et rate non perçus, on note seulement un subictère des conjonctives, urines de coloration subnormale, sans sels ni pigments biliaires, selles normales.

BILAN BIOLOGIQUE PRATIQUE LE 7 MAI

BILAN HEMATOLOGIQUE

VS 10 % à 1 heure

Globules rouges : 4 540 000

Globules blancs : 9 400 avec 70 % neutrophiles
0 % éosinophiles
0 % basophiles
25 % lymphocytes

BILAN HEPATIQUE

- Tests de rétention normaux

Bilirubine totale 7 mg

Cholestérol 1,8 g

Phosphatases alcalines 3,76 m Moles

- Tests d'insuffisance hépatocellulaire

Albumine normale 37 g/l

- Tests d'inflammation perturbés

Tests de floculation positifs (++)

Protéines totales à 63 g/l avec rapport S/G = 1,2

Electrophorèses des protéines : augmentation des α_2 globulines.

Albumine 47 %

Globulines α_1 3,2 %

α_2 16 %

β 12,5 %

γ 17 %

- Tests de Cytolyse perturbés

Transaminases SGOT 430 UI
SGPT 830 UI

BILAN VIROLOGIQUE

Le 9 mars 1970, la recherche de l'antigène Australia et l'anticorps par immunodiffusion et électro-immunodiffusion fut positive pour l'antigène mais négative pour l'anticorps (titrages non communiqués).

SUITES

Repos au lit 3 semaines, régime hépatique, traitement antibiotique (Oracilline, Terramycine) 4 jours du 7 au 11 mars, corticothérapie 2 mg/kg/j, le 11, 12 et 13 mars.

La température a duré 4 jours, le subictère 6 jours. A noter épistaxis le 11 mars. Le bilan biologique s'est normalisé en 14 jours, les taux des transaminases après leur maximum du 7 mars sont redevenues normales dès le 11e jour. L'évolution de l'anticorps et de l'antigène Australia n'a pas été suivie.

Un an plus tard aucune séquelle à noter.

OBSERVATION N° 9

VIG... Daniel, hémophile A grave né en 1959, entré à Montain en 1969, a eu 33 transfusions au total (20 avant Montain puis 13 à Montain) jusqu'en mars 1970

Dernières transfusions le 7 février 1970 1 F.A, le 8 février 2 flacons de plasma et le 10 février 2 flacons de 250 cm³ de globules rouges.

Le 26 mars, soit 46 jours après la dernière transfusion, vomissement de bile très important, température à 38°. L'examen clinique, en dehors d'un très léger subictère des conjonctives, ne révèle rien. Foie et rate non perçus, urines orange foncé, sans sels ni pigments biliaires.

BILAN HEMATOLOGIQUE

VS 6 % à 1 heure

Globules rouges 4 200 000

Hématocrites 38 %, hémoglobine 13 g

Globules blancs 7 000 avec 60 % neutrophiles

0 % éosinophiles

0 % basophiles

37 % lymphocytes

BILAN HEPATIQUE

- Tests de rétention normaux

Bilirubine totale 7 mg

Cholestérol 2,2 g

Phosphatases alcalines 4 m Moles

- Tests d'insuffisance hépato cellulaire

Albumine normale 38 g/l

- Tests d'inflammation perturbés

Tests de floculation très légèrement positif (+)

Protéines totales 70 g avec rapport S/G = 1,4

Electrophorèses des protéines : augmentation des α_2 globulines.

Albumine 52 %

Globulines α_1 4 %

α_2 14,8 %

β 12,5 %

γ 17 %

- Tests de Cytolyse perturbés

Transaminases SGOT 380 UI

SGPT 660 UI

BILAN VIROLOGIQUE

La recherche, le 10 avril 1970 de l'anticorps et de l'antigène Australia par immunodiffusion et électro-immunodiffusion fut positive pour l'anticorps (titrage non donné).

SUITES

Repos au lit 1 mois, régime hépatique, hépatoprotecteurs, à compter du 26 mars corticothérapie 10 jours et antibiothérapie 10 jours (Terramycine).

La température a duré 4 jours, les urines foncées un seul jour, le subictère 2 jours. Bilan biologique normalisé en 3 semaines, les transaminases après leur maximum du 26 mars se sont abaissées rapidement et redevenues normales après 3 semaines. L'évolution de l'anticorps anti Australia n'a pas été suivie.

Aucune séquelle au bout d'un an.

OBSERVATION N° 10

NIC... Michel, hémophile A moyen né en 1957, entré à Montain en 1963, a eu 14 transfusions au total (4 avant Montain puis 10 à Montain) jusqu'en mai 1970.

Le 19 mai 1970, soit 156 jours après la transfusion d'une F.A. température à 38°5, subictère très net des conjonctives et teint paille des téguments, urines orangées sans sels ni pigments biliaires. L'examen est par ailleurs négatif : le foie et la rate non perçus, selles normales.

BILAN HEMATOLOGIQUE

VS 4 % à une heure

Globules rouges 4 300 000

Hématocrites 38 %, hémoglobine 12,6 g

Globules blancs 8 200 avec 60 % neutrophiles

0 % éosinophiles

0 % basophiles

30 % lymphocytes

BILAN HEPATIQUE

- Tests de rétention peu perturbés

Bilirubine totale 12 mg

Cholestérol 1,8 g

Phosphatases alcalines 5,95 mMoles

- Tests d'insuffisance hépato cellulaire

Albumine normale 45 g/l

- Tests d'inflammation très légèrement perturbés

Tests de floculation très légèrement positifs (+)

Protéines totales à 80 g/l avec S/G = 1,35

Electrophorèses des protéines :

Albumine 53,6 %

Globulines α_1 2,4 %

α_2 12 %

β 14,3 %

γ 17,8 %

- Tests de Cytolyse perturbés

Transaminases SGPT 370 UI

SGOT 330 UI

BILAN VIROLOGIQUE

La recherche de l'antigène Australia et l'anticorps correspondant, par immunodiffusion et électro-immunodiffusion fut seulement positive pour l'anticorps (titrage non communiqué).

SUITES

Repos au lit 3 semaines, régime strict, hépatoprotecteurs corticothérapie 25 jours à compter du 19 mai, Terramycine 9 jours.

La température a duré 2 jours, le subictère 4 jours, les urines foncées 3 jours. Le taux des transaminases maximum le 1er jour, s'est abaissé rapidement pour redevenir normal au bout de 3 semaines. L'anticorps anti Australia a persisté 7 mois.

Un an plus tard pas de séquelle clinique ni biologique.

OBSERVATION N° 11

FAIV... Jean Pierre, Hémophile B moyen né en 1960, entre à Montain en 1967, a eu 10 transfusions au total (5 avant Montain puis 5 à Montain) jusqu'en septembre 1970.

Dernière transfusion 250 cm³ de sang le 6 juillet 1970.

Le 26 septembre 1970, soit 82 jours après la dernière transfusion, ictère conjonctival et cutané marqué, précédé de malaise général et céphalées, sans température. A l'examen hépatomégalie à 2 travers de doigt., douloureuse à la palpation, rate non perçue, urines foncées avec présence de sels et pigments biliaires, selles verdâtres.

BILAN HEMATOLOGIQUE

VS 12 % à 1 heure

Globules rouges : 4 800 000

Hématocrite 48 %, hémoglobine 14 g

Globules blancs : 6 800 avec 55 % neutrophiles

0 % éosinophiles

0 % basophiles

32 % lymphocytes

BILAN HEPATIQUE

- Tests de rétention perturbés

Bilirubine totale 73 mg

Cholestérol 2,4 g

Phosphatases alcalines 10 m Moles

- Tests d'insuffisance hépato cellulaire

Albumine normale 50 g/l

- Tests d'inflammation perturbés

Tests de floculation positifs (++)

Protéines totales 92 g/l avec rapport S/G = 1,31

Electrophorèse des protéines : augmentation des gamma globulines

Albumine 51,2 %

Globulines α_1 2 %

α_2 10,6 %

β 12 %

γ 24 %

- Tests de Cytolyse très perturbés

Transaminases SGOT 2 150 UI

SGPT 1 250 UI

BILAN VIROLOGIQUE

La recherche le 20 octobre de l'antigène Australia par immuno-diffusion et électro-immunodiffusion fut négative.

SUITES

Repos au lit 4 semaines, régime hépatique, protecteurs hépatiques.
A partir du 26 septembre corticothérapie 30 mg/j pendant 15 jours puis 25 mg/j pendant 8 jours associés à une couverture d'antibiotiques pendant 8 jours.

L'ictère disparaît en 8 jours, les urines foncées ont duré 8 jours, les selles se normalisent en 5 jours, l'hépatomégalie disparaît en 1 mois.

Le bilan biologique, en particulier la bilirubine totale est normale au bout de 1 mois sauf les transaminases qui atteignent leur taux normal qu'après 45 jours. Les recherches de l'antigène Australia et de l'anticorps pratiquées plusieurs années de suite, en utilisant en plus les méthodes radio-immunologique et d'hémagglutination furent négatives.

Aucune séquelle un an après l'hépatite.

OBSERVATION N° 12

PELL... Patrick, hémophile A grave né en 1959, entré à Montain en 1967, a eu 35 transfusions au total (20 avant Montain puis 15 à Montain) jusqu'en octobre 1970.

Dernière transfusion le 23 mai 1970 : 2 F.A.

Le 26 octobre 1970, soit 155 jours après la dernière transfusion, sans signes annonciateurs, ictère marqué, conjonctives très jaunes, téguments couleur paille, foie à 2 travers de doigt insensible, rate non perçue, urines brun clair avec présence de sels et pigments biliaires, selles abondantes et décolorées, pas de fièvre.

BILAN HEMATOLOGIQUE

VS 25 % à 1 heure

Globules rouges : 4 250 000

Hématocrite 42 %; hémoglobine 13 g

Globules blancs 4 500 avec 65 % neutrophiles

1 % éosinophiles

0 % basophiles

27 % lymphocytes

BILAN HEPATIQUE

- Tests de rétention perturbés

Bilirubine totale 55 mg

Cholestérol 1,85 g

Phosphatases alcalines normales 3,8 m Moles

- Tests d'insuffisance hépato cellulaire

Albumine normale 38 g/l

- Tests d'inflammation perturbés

Tests de floculation nettement positifs (+++)

Electrophorèse des protéines : augmentation des gamma globulines

Albumine 46 %

Globulines α_1 6 %

α_2 7 %

β 12 %

γ 29 %

- Tests de cytolysse très perturbés

Transaminases SGOT 1 700 UI

SGPT 1 330 UI

BILAN VIROLOGIQUE

Le 17 janvier 1972, soit 4 mois après le début de l'hépatite, la recherche de l'antigène Australia et de l'anticorps par immunodiffusion et électro-immunodiffusion fut seulement positive pour l'anticorps. Le titre en électro-immunodiffusion étant de 1/1.

SUITES

Repos absolu au lit 1 mois, protecteurs hépatiques 3 mois, corticothérapie 3 semaines à dater du 26 octobre, Terramycine 18 jours à compter également du 26 octobre.

L'hépatomégalie a duré 3 semaines, les urines foncées 2 jours, l'ictère 12 jours, les transaminases ainsi que la bilirubinémie se sont normalisées au bout de 30 jours. L'anticorps a persisté 8 mois.

Aucune séquelle biologique ni clinique dans les suites.

OBSERVATION N° 13

VAUD... Daniel, hémophile B moyen né en 1961, entré à Montain en 1970, a eu 9 transfusions au total (3 avant Montain puis 6 à Montain) jusqu'en février 1972.

Dernière transfusion le 27 octobre 1971 : 2 PPSB et le 1er décembre 1971 : 2 PPSB.

Le 4 février 1972, soit 66 jours après la dernière transfusion et 96 jours après l'avant-dernière, ictère d'emblée cutanéomuqueux sans fièvre, vomissements, céphalées, gros foie à 2 travers de doigt surtout lobe gauche mou douloureux, splénomégalie, urines très foncées et selles décolorées, présence de sels et pigments biliaires dans les urines.

BILAN HEMATOLOGIQUE

VS 6 % à 1 heure

Globules rouges : 4 900 000

Hématocrites 47 %, hémoglobine 14 g

Globules blancs 11 200 avec 79 % neutrophiles

0 % éosinophiles

0 % basophiles
15 % lymphocytes

BILAN HEPATIQUE

- Tests de rétention perturbés

Bilirubine totale 142 mg
Cholestérol 2,4 g
Phosphatases alcalines 7,5 m Moles

- Tests d'insuffisance hépatocellulaire normaux

Taux de prothrombine 100 %
Albumine 36 g/l

- Tests d'inflammation

Tests de floculation très légèrement positifs (+)
Protéines totales 80 g avec rapport S/G = 1,31
Electrophorèses des protéines : albumine 43,9 %
globulines α_1 4,1 %
 α_2 10,9 %
 β 19 %
 γ 21,9 %

- Tests de Cytolyse très perturbés

SGPT 1 530 UI SGOT 1 630 UI

BILAN VIROLOGIQUE

La recherche de l'antigène Australia et de l'anticorps, pratiquée le 9 février par immunodiffusion et électro-immunodiffusion fut positive

pour l'antigène. Le titre en électro-immunodiffusion étant de 1/32. Pas de trace d'anticorps.

SUITES

A partir du 4 février, repos au lit un mois et demi, régime strict, hépatoprotecteurs (Thioxidrène) 2 mois.

Le 9 février, l'ictère a disparu, la rate n'est plus perçue, les urines ne sont plus que jaune citron, à noter épistaxis très importants.

Le 24 février un nouveau bilan biologique montre un effondrement de la prothrombine à 40 %, persistance des transaminases à 1 400 ui pour les SGOT et 1 600 ui pour les SGPT alors qu'habituellement elles devraient être déjà très diminuées.

Le 15 février, l'enfant est soumis à la corticothérapie : 2 mg/kg/j pendant 1 mois et 15 jours d'antibiothérapie (Propiocrine).

Le 16 mars 1972 l'enfant sort de l'infirmerie, le 20 mars les bilans clinique et biologique sont normaux. L'antigène Australia a persisté 1 mois, on n'a pas détecté l'apparition d'anticorps.

Aucune séquelle 12 mois après.

OBSERVATION N° 14

VALL... Michel, hémophile A grave né en 1958, entré à Montain en 1966, a eu 9 transfusions au total (3 avant Montain puis 6 à Montain) jusqu'en février 1972.

Dernière transfusion le 17 octobre 1971 : 6 fractions A.

Le 22 février 1972, soit 90 jours après la dernière transfusion, la recherche systématique de l'antigène Australia est positive. L'examen clinique est négatif, dans le bilan biologique seules les transaminases sont modifiées SGOT 790 ui, SGPT 380 ui.

L'enfant est mis au repos, un régime et des hépatoprotecteurs lui sont donnés.

Le 16 mars apparition d'un subictère très léger, gros foie à 3 travers de doigt, la rate n'est pas perçue, les urines sont normales ainsi que les selles, nouveau bilan pratiqué.

BILAN HEMATOLOGIQUE

VS 8 % à 1 heure

Globules rouges 4 320 000

Globules blancs 7 500 avec 60 % neutrophiles

1 % éosinophiles

0 % basophiles

15 % lymphocytes

BILAN HEPATIQUE

- Tests de rétention très légèrement perturbés

Bilirubine totale normale 10 mg

Cholestérol normal 2 g

Phosphatases alcalines légèrement augmentées 8,8 m Moles

- Tests d'insuffisance hépatocellulaire normaux

Taux de prothrombine à 100 %

Albumine 39 g/l

- Tests d'inflammation

Tests de floculation négatifs

Electrophorèses des protéines, augmentation de gamma globulines

Albumine 52 %

Globulines α_1 3 %

α_2 8 %

β 14 %

γ 24 %

- Tests de Cytolyse perturbés

Transaminases SGOT 1 470 UI

SGPT 770 UI

BILAN VIROLOGIQUE

L'antigène Australia, recherché par immunodiffusion et électro-immunodiffusion est toujours présent, au même titre à l'électro-immunodiffusion 1/64, pas d'apparition d'anticorps.

SUITES

En plus des hépatoprotecteurs est alors donné à l'enfant une corticothérapie pendant 23 jours à doses dégressives de 40 mg à 5 mg avec couverture antibiotique (Propiocrine) 7 jours.

Sous ce traitement, les transaminases diminuent rapidement, l'hépatomégalie régresse rapidement, mais 11 jours après l'arrêt de la corticothérapie un rebond apparaît.

Le 27 avril, le foie est de nouveau à 3 travers de doigts surtout le lobe droit, la rate n'est pas perçue. Les transaminases remontent SGOT 870 ui SGPT 130 ui. L'enfant est remis sous corticothérapie : 50 mg/ 24 h du 5 avril

au 12 avril puis doses dégressives sur 15 jours jusqu'à l'arrêt, à laquelle est associée pendant 18 jours une antibiothérapie (Propiocrine). L'antigène a persisté 4 mois, l'apparition d'anticorps n'a pas été détecté.

Fin mai, guérison clinique et biologique.

OBSERVATION N° 15

DAND... Jean, hémophile A moyen né en 1958, entré à Montain en 1964, a eu 11 transfusions au total (0 avant Montain puis 11 à Montain) jusqu'en février 1972.

Dernière transfusion le 1er novembre 1971 : 2 CP VIII.

Le 29 février 1972, soit 121 jours après la dernière transfusion, léger subictère des conjonctives, foie légèrement augmenté de volume, rate palpable. Température à 39°, urines oranges, selles décolorées, subictères précédé par un accès fébrile le 14 février.

BILAN HEMATOLOGIQUE

VS 7 % à 1 heure

Globules rouges 4 670 000

Hématocrites 43 %, hémoglobine 13,8 g

Globules blancs 5 500 avec 58 % neutrophiles

4 % éosinophiles

0 % basophiles

33 % lymphocytes

BILAN HEPATIQUE

- Tests de rétention perturbés

Bilirubine totale 22 mg

Cholestérol 1,9 g

Phosphatases alcalines 9,1 m Moles

- Tests d'insuffisance hépatocellulaire subnormaux

Taux de prothrombine 70 %

Albumine 35 g/l

- Tests d'inflammation légèrement perturbés

Tests de floculation très légèrement positifs (+)

Protides totaux 71 g/l avec rapport S/G = 1,07

Electrophorèse des protéines : augmentation des α_2 globulines

Albumine 52 %

Globulines α_1 2 %

α_2 14 %

β 12 %

γ 19,5 %

- Tests de Cytolyse perturbés

Transaminases SGOT 480 UI

SGPT 380 UI

BILAN VIROLOGIQUE

Le 29 février, la recherche de l'antigène Australia et de l'anti-corps par immunodiffusion et électro-immunodiffusion fut positive pour l'anti-corps. Le titre en électro-immunodiffusion étant de 1/16, pas de trace de l'antigène.

Le 1er mars, subictère des conjonctives net, téguments jaunâtres.

SUITES

Repos au lit, régime strict, hépatoprotecteurs (Thioxidrane)
2 mois, antibiothérapie 10 jours (Propiocrine).

La température a duré 2 jours, le subictère 7 jours, les urines orangées 6 jours, les selles décolorées 4 jours. Le taux des transaminases après le maximum du 1er jour s'est normalisé en 15 jours. L'anticorps Australia a persisté 2 mois.

Le 20 mars 1972 l'enfant quitte l'infirmierie, examen clinique négatif, bilan biologique normalisé.

Aucun séquelle dans les années suivantes.

OBSERVATION N° 16

RIC... Frédéric, hémophile A moyen, né en 1964, entré à Montain en 1972, a eu 54 transfusions au total (50 avant Montain puis 4 à Montain) jusqu'en janvier 1973.

Dernières transfusions le 18 octobre 1972 : 1 FA et le 21 novembre 1972 : 1 FA.

Le 1er janvier 1973, soit 32 jours après la dernière transfusion et 66 jours après l'avant-dernière, alors que l'enfant est en vacances à Montpellier, vomissements sans température, ictère cutané et muqueux, foie et rate non perçus, selles normales, urines foncées.

Les examens biologiques pratiqués : Bilirubine totale 47 mg, Transaminases normales.

Le 29 janvier, à l'examen clinique il n'existe plus qu'un léger subictère des conjonctives, foie et rate non perçus, selles normales, urines également.

BILAN HEMATOLOGIQUE

VS 7 % à 1 heure

Globules rouges : 4 150 000

Globules blancs 9 400 avec 60 % neutrophiles

4 % éosinophiles

0 % basophiles

33 % lymphocytes

BILAN HEPATIQUE

- Tests de rétention perturbés

Bilirubine totale normale 6 mg

Cholestérol 2,1 g

Phosphatases alcalines 9 m Moles

- Tests d'insuffisance hépatocellulaire normaux

Taux de prothrombine 84 %

Albumine 44 g/l

- Tests d'inflammation normaux

Protides totaux 70 g/l avec rapport S/G = 1,2

Electrophorèse des protéines normale

- Tests de Cytolyse perturbés

Transaminases SGOT 1 150 UI

SGPT 580 UI

BILAN VIROLOGIQUE

La recherche de l'anticorps anti Australia recherché par immuno-diffusion, électro-immunodiffusion et par méthodes radio-immunologique et hé-magglutination ne fut trouvé que 8 mois après le début de l'hépatite. Les titres étant de 1/1 en électro-immunodiffusion, 30 % en radio-immunologie et 1/16 par hémagglutination, l'antigène n'a jamais été détecté.

SUITES

L'enfant est mis au repos au lit 3 semaines, régime hépatique, hépatoprotecteur 2 mois.

L'ictère a duré 2 semaines, les urines foncées 10 jours, les transaminases après avoir atteint leur maximum le 29 janvier se sont rapidement abaisées, l'anticorps anti Australia a persisté 16 mois.

Le 18 février guérison clinique et biologique.

Un an plus tard aucune séquelle, que ce soit biologique ou clinique.

OBSERVATION N° 17

SANC... Dominique, hémophile A moyen, né en 1966, entré à Montain en 1972, a eu 42 transfusions au total (40 avant Montain puis 2 à Montain) jusqu'en avril 1973.

Le 9 avril 1973, 96 jours après la transfusion d'1 F.A., poussée fébrile à 39°.

Le 11 avril douleur hypochondre droit, ictère cutanéomuqueux, hépatomégalie surtout du lobe droit, le pôle inférieur de la rate est perçu, selles décolorées, urines acajou avec présence de sels et pigments biliaires.

BILAN HEMATOLOGIQUE

VS 7 mm à 1 heure
Globules rouges 4 500 000
Hématocrite 38 %, hémoglobine 11 g
Globules blancs 5 900 avec 48 % neutrophiles
0 % éosinophiles
0 % basophiles
46 % lymphocytes

BILAN HEPATIQUE

- Tests de rétention perturbés

Bilirubine totale augmentée 42 mg
Cholestérol 1,45 g
Phosphatases alcalines augmentées 12,4 m Moles

- Tests d'insuffisance hépatocellulaire perturbés

Taux de prothrombine très diminuée 34 %
Albumine diminuée 31 g/l

- Tests d'inflammation perturbés

Tests de floculation positifs (++)
Protéines totales 67 g avec rapport S/G = 0,51
Electrophorèse des protéines : augmentation des gamma globulines
Albumine 47 %
Globulines α_1 3 %
 α_2 8 %
 β 11 %
 γ 30 %

- Tests de Cytolyse perturbés

Transaminases SGOT 1 180 UI
SGPT 880 UI

BILAN VIROLOGIQUE

La recherche de l'antigène Australia et de l'anticorps pratiquée le 12 avril 1973 fut négative par immunodiffusion, électro-immunodiffusion, radio-immunodiffusion et hémagglutination.

SUITES

Repos au lit 1 mois, hépatoprotecteurs 2 mois (Thioxidène) régime hépatique.

La température a duré 2 jours, l'ictère 15 jours, l'hépatomégalie 15 jours, la splénomégalie 6 jours, les urines foncées 8 jours, les selles décolorées 6 jours. Les transaminases, l'hyperbilirubinémie après leur maximum du 1er jour, ont baissé rapidement et sont redevenues normales au bout de 3 semaines.

Aucune séquelle dans les suites, un an après.

OBSERVATION N° 18

GAZ... Patrick, hémophile A léger né en 1964, entré à Montain en 1969, a eu 3 transfusions au total (1 avant Montain puis 2 à Montain) jusqu'en avril 1973.

Dernière transfusion le 23 février 1973 2 F.A.

Le 24 avril 1973, soit 59 jours après la dernière transfusion, vomissement, urines foncées.

Le 25 avril, ictère cutanéomuqueux, petite hépatomégalie non douloureuse, rate non perçue, selles décolorées, urines foncées.

BILAN HEMATOLOGIQUE

VS 16 mm à 1 heure
Globules rouges 4 200 000
Hématocrites 37 %, hémoglobines 11 g
Globules blancs 6 300 avec 58 % neutrophiles
2 % éosinophiles
0 % basophiles
36 % lymphocytes

BILAN HEPATIQUE

- Tests de rétention perturbés

Bilirubine totale augmentée 36 mg
Cholestérol 2,15 g
Phosphatases alcalines 275 UI

- Tests d'insuffisance hépatocellulaire normaux

Taux de prothrombine 100 %
Albumine 40 g/l

- Tests d'inflammation normaux

Protéines totales 63 g avec S/G = 1,5
Electrophorèse des protéines normale

- Tests de Cytolyse très perturbés

Transaminases SGOT 1 600 UI SGPT 2 000 UI

BILAN VIROLOGIQUE

La recherche de l'anticorps anti Australia, pratiquée 10 jours après le début de l'hépatite fut positive par méthode radio-immunologique et hémagglutination mais négative par immunodiffusion et électro-immunodiffusion. Les titres étant de 30 % à la méthode radio-immunologique et 1/8 par hémagglutination. Pas de trace de l'antigène Australia.

SUITES

Repos au lit 1 mois, régime hépatique, hépatoprotecteurs 1 mois (Thioxidrene).

L'ictère a duré 12 jours, l'hépatomégalie 7 jours, les urines foncées 4 jours, les selles décolorées 6 jours. Les transaminases sont redevenues normales au bout de 3 semaines. L'anticorps anti Australia n'a plus été détecté après 17 mois.

Aucune séquelle n'a été notée.

OBSERVATION N° 19

FETOU... Farid, hémophile A moyen né en 1967, entré à Montain en 1973, a eu 16 transfusions au total (11 avant Montain puis 5 à Montain) jusqu'en juin 1974.

Le 8 juin 1974, 76 jours après la transfusion d'une F.A., température à 38°, crise d'urticaire géant et vomissements.

Le 9 juin, nouvelle crise d'urticaire géant, douleurs abdominales, subictère généralisé, foie à 2 travers de doigts dur et douloureux, splénomégalie. Urines foncées sans sels ni pigments biliaires, selles normales.

BILAN HEMATOLOGIQUE

VS 9 mm à 1 heure

Globules rouges 5 200 000

Hématocrite 41 %, hémoglobine 13 g

Globules blancs 5 900 avec 50 % neutrophiles

0 % éosinophiles

0 % basophiles

40 % lymphocytes

BILAN HEPATIQUE

- Tests de rétention perturbés

Bilirubine totale augmentée 35 mg

Cholestérol 1,85 g

Phosphatases alcalines 350 UI

- Tests d'insuffisance hépatocellulaire normaux

Taux de prothrombine 100 %

Albumine 35 g/l

- Tests d'inflammation légèrement perturbés

Protéines totales 65 g avec rapport S/G = 1,6

Electrophorèse des protéines augmentation des gamma globulines

Albumine 53,7 %

Globuline α_1 4 %

α_2 9 %

β 9 %

γ 24 %

- Tests de Cytolyse perturbés

Transaminases SGOT 750 UI

SGPT 800 UI

BILAN VIROLOGIQUE

La recherche de l'anticorps anti Australia, pratiquée le 10 juin fut positive par méthode radio-immunodiffusion et hémagglutination et négative par immunodiffusion et électro-immunodiffusion. Les titres sont de 30 % par méthode radio-immunologique et de 1/16 par hémagglutination, pas de trace de l'antigène.

SUITES

Repos au lit 3 semaines, régime strict, hépatoprotecteurs 15 jours.

La température a duré 2 jours, le subictère 6 jours, le gros foie et la splénomégalie 15 jours, les urines foncées 4 jours. Les transaminases sont descendues très vite après leur maximum du 1er jour et redevenues normales en 15 jours. L'évolution de l'anticorps anti Australia n'a pas été suivie.

Un an plus tard pas de séquelle clinique ni biologique.

OBSERVATION N° 20

ARN... Thierry, hémophile B moyen né en 1963, entré à Montain en 1972, a eu 56 transfusions au total (10 avant Montain puis 46 à Montain) jusqu'en novembre 1974.

Dernières transfusions le 10 août 1974 : 2 PPSB et le 6 septembre 1974 : 2 PPSB.

Le 11 novembre 1974, soit 37 jours après la dernière transfusion et 90 jours après l'avant-dernière, vomissements alimentaires précédés depuis 3 à 4 jours par une anorexie.

Le 12 novembre, subictère, hépatomégalie douloureuse à 2 travers de doigt, splénomégalie discrète, selles normales mais urines marron foncé avec présence de sels et pigments biliaires.

BILAN HEMATOLOGIQUE

VS 15 mm à 1 heure

Globules rouges 4 700 000

Hématocrites 41 %, hémoglobine 12,4g

Globules blancs 4 900 avec 51 % neutrophiles

0 % éosinophiles

0 % basophiles

45 % lymphocytes

BILAN HEPATIQUE

- Tests de rétention perturbés

Bilirubine totale augmentée 31 mg

Cholestérol 1,95 g/l

Phosphatases alcalines 350 UI

- Tests d'insuffisance hépatocellulaire

Taux de prothrombine 100 %

Albumine 33 g/l

- Tests d'inflammation perturbés

Protéines totales 76 g/l avec rapport S/G = 0,68

Electrophorèse des protéines : augmentation des gamma globulines

Albumine 46 %

Globulines	α_1	5,2 %
	α_2	9,5 %
	β	12,2 %
	γ	27,1 %

- Tests de Cytolyse perturbés

Transaminases SGOT 790 UI

SGPT 700 UI

BILAN VIROLOGIQUE

La recherche de l'anticorps anti Australia, pratiquée le 15 novembre, fut positive par méthode radio-immunologique et hémagglutination, négative par immunodiffusion et électro-immunodiffusion. Les titres étant de 60 % pour la radio-immunologie et de 1/64 pour l'hémagglutination. Pas de trace d'antigène Australia.

SUITES

Repos au lit 1 mois, régime, hépatoprotecteurs 2 mois (Thioxi-drène, Hébuco1).

Le subictère a duré 8 jours, la splénomégalie 7 jours, le gros foie 10 jours, les urines foncées 2 jours, le taux des transaminases après leur maximum du 2e jour, se sont abaissées rapidement pour redevenir normales au bout de 1 mois. L'anticorps anti Australia persistait encore 2 mois après.

Le 9 décembre 1974 guérison clinique et biologique.

Un an plus tard pas de séquelle à noter.

OBSERVATION N° 21

MART... Laurent hémophile A grave né en 1970, entré à Montain en 1975, a eu 37 transfusions au total (20 avant Montain puis 17 à Montain) jusqu'en octobre 1975.

Dernière transfusion le 25 août 1975 1 F.A.

Le 9 octobre 1975, soit 44 jours après la dernière transfusion subictère conjonctival, anorexie, prurit, précédés la veille par un urticaire de la face.

Le 10 octobre, ictère cutanéomuqueux, foie dur et sensible à 2 travers de doigt, rate non perçue, selles mastic et urines acajou avec présence de pigments biliaires.

BILAN HEMATOLOGIQUE

VS 7 mm à 1 heure

Globules rouges 4 840 000

Hématocrite 40,2 %, hémoglobine 13,4 g

Globules blancs 6 500 avec 37 % neutrophiles

4 % éosinophiles

2 % basophiles

57 % lymphocytes

BILAN HEPATIQUE

- Tests de rétention perturbés

Bilirubine totale augmentée 42 mg

Cholestérol 2,15 g/l

Phosphatases alcalines augmentées 350 UI

- Tests d'insuffisance hépatocellulaire normaux

Prothrombine à 100 %

Albumine 40 g/l

- Tests d'inflammation légèrement perturbés

Protéines totales 64 g avec rapport S/G = 1,5

Electrophorèse des protéines : augmentation des gamma globulines

Albumine 57,5 %

Globulines α_1 9,8 %

α_2 5,6 %

β 10 %

γ 24,1 %

- Tests de Cytolyse perturbés

Transaminases SGOT 750 UI

SGPT 830 UI

BILAN VIROLOGIQUE

La recherche de l'anticorps anti Australia, pratiquée le 10 octobre, fut positive par la méthode radio-immunologique et hémagglutination, négative par immunodiffusion et électro-immunodiffusion. Les titres étant de 20 % par méthode de radio-immunologique et de 1/64 par hémagglutination, pas de trace de l'antigène.

SUITES

Repos au lit 30 jours, régime hépatique, hépatoprotecteurs 2 mois (Thioxidrène) et cholirétiques (Hébuco1).

L'ictère a duré 10 jours, le gros foie 7 jours, les urines foncées 2 jours ; le taux des transaminases est redevenu normal en 45 jours. L'évolution de l'anticorps anti Australia n'a pas été suivie.

Début janvier guérison clinique et biologique.

OBSERVATION N° 22

FLO... Dominique, hémophile A léger né en 1964, entré à Montain en 1973, a eu 39 transfusions au total (29 avant Montain puis 10 à Montain) jusqu'en décembre 1975.

Dernière transfusion le 2 décembre 1975 : 1 F.A.

Pendant les vacances de Noël 1975, soit 21 jours après la dernière transfusion, malaise général, douleurs lombaires, vomissements, douleurs abdominales pendant 4 à 5 jours.

Le 7 janvier 1976, très léger subictère des conjonctives hépatomégalie minime non douloureuse, pas de splénomégalie, selles normales, urines foncées sans sels ni pigments biliaires.

BILAN HEMATOLOGIQUE

VS 11 mm à 1 heure

Globules rouges 4 980 000

Hématocrites 43,6 %, hémoglobine 14 g

Globules blancs 6 900 avec 65 % neutrophiles

0 % éosinophiles

0 % basophiles

25 % lymphocytes

BILAN HEPATIQUE

- Tests de rétention subnormaux

Bilirubine totale augmentée 13 mg

Cholestérol 1,9 g

Phosphatases alcalines 240 UI

- Tests d'insuffisances hépatocellulaire normaux

Taux de prothrombine 83 %

Albumine 40 g/l

- Tests d'inflammation normaux

Electrophorèse des protéines normale

- Tests de Cytolyse perturbés

Transaminases SGOT 210 UI

 SGPT 550 UI

BILAN VIROLOGIQUE

La recherche de l'anticorps anti Australia, pratiquée le 15 janvier 1976 fut positive par immunodiffusion, électro-immunodiffusion, radio-immunologie et hémagglutination. Les titres étant de 1/2 en électro-immunodiffusion, 55 % en radio-immunologie et 1/64 par hémagglutination. L'antigène ne fut pas trouvé.

SUITES

Repos au lit 3 semaines, régime hépatique, hépatoprotecteurs 1 mois (Thioxidrène).

Le subictère a duré 2 jours, les urines foncées 2 jours, l'hépatomégalie 7 jours, le taux des transaminases est redevenu normal au bout de 1 mois. L'évolution de l'anticorps anti Australia n'a pas encore été suivie.

Le 10 février guérison clinique et biologique.

II - ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

1) Eléments épidémiologiques

a - Répartition des hépatites d'inoculation sur les années scolaires :

- les 18 cas apparus au Centre de Montain se répartissent de la manière suivante :

- 0 cas de 1958 à 1966
- 1 cas de 1966 à 1967
- 1 cas de 1967 à 1968
- 0 cas de 1968 à 1969
- 4 cas de 1969 à 1970
- 2 cas de 1970 à 1971
- 3 cas de 1971 à 1972
- 3 cas de 1972 à 1973
- 1 cas de 1973 à 1974
- 1 cas de 1974 à 1975
- 2 cas de 1975 à 1976

Nous remarquons donc

- qu'il n'y a pas de cas avant 1966, mais nous n'avons pas tenu compte de 2 cas d'hépatite ictérique survenues en 1958 et en 1962, les enfants ayant déjà leur ictère à l'entrée au Centre, l'hépatite étant probablement post transfusionnelle.

- une augmentation de la fréquence pendant la période 1966 - 1969 avec 2 cas en 3 ans.

- un maximum de fréquence pendant les années 1969 à 1973 avec 12 cas en 4 ans.

- peut-être une diminution actuelle avec seulement 3 cas relevés depuis 1973.

b - Le type de l'hémophilie.

Ces hépatites ictériques sont survenues chez 14 hémophiles A et 4 hémophiles B. Parmi celles-ci, on note 5 formes graves, 10 formes moyennes et 2 formes légères.

c - L'âge de survenue.

Elles surviennent chez des enfants d'âge scolaire de 6 à 14 ans avec un maximum à 11 ans, 7 enfants de 11 ans, 3 de 14 ans, 2 de 13 ans, 2 de 9 ans, 2 de 7 ans, 1 de 10 ans et 1 de 6 ans.

d - Les transfusions.

Etant hémophiles ces enfants sont des polytransfusés dans :

- 5 cas le nombre de transfusions est inférieur à 10
- 3 cas se situent entre 10 et 20
- 5 cas se situent entre 20 et 40
- 5 cas, le nombre est supérieur à 40.

Tous ces enfants ont reçu une dernière transfusion de 21 jours à 156 jours avant le début de l'hépatite avec une moyenne de 72 jours.

2) Etude clinique

a - Le premier signe a été dans

- 9 cas : un ictère
- 5 cas : des vomissements suivis d'ictère ou urines foncées
- 2 cas : de la température à 38°, 39° accompagnée de malaise général
- 2 cas : une douleur de l'hypochondre droit et une hépatomégalie.

Dans les 9 cas où l'ictère n'a pas été le premier signe, il a été 8 fois sur 9 le second signe, le lendemain ou le surlendemain des vomissements, de la température ou de l'hépatomégalie.

En un seul cas, il a été plus lent à se déclarer (observation n° 1) d'abord hépatomégalie, température à 40°, vomissements, puis ictère 2 à 3 jours plus tard.

b - Inoculation

Dans 6 cas, on notait une phase d'inoculation clinique avec dans :

- 4 cas : anorexie, malaise général, céphalées
- 1 cas : urticaire géant avec prurit
- 1 cas : poussée fébrile à 39°.

Dans 1 cas, inoculation biologique ; découverte de l'antigène Australia à l'examen systématique, l'enfant est mis au repos et au régime, l'ictère apparaît au 15e jour.

c - Phase pré ictérique

Pour les 9 cas qui n'ont pas débuté par un ictère la phase pré ictérique a été dans 4 cas silencieuse dont un avec hépatomégalie.

Dans 3 constituée par un malaise général et dans 2 cas constituée par de la fièvre élevée et des vomissements.

d - Phase d'état.

L'ictère ne manque jamais, ictère marqué dans 8 cas subictère dans 10 cas. Il s'accompagne

- d'urines plus ou moins foncées dans 15 cas avec présence de sels et pigments biliaires dans 6 cas.

- de selles décolorées dans 5 cas.

La température n'est montée que dans 7 observations soit comme signe de début (2 cas) soit comme un signe précoce (5 cas).

Les vomissements présents dans 6 cas ont été le 1er signe dans 5 cas et le signe précoce dans les 3 autres cas.

La constipation n'a été notée que dans un seul cas.

Le prurit dans un cas.

Urticaire généralisé dans deux cas au début d'évolution de l'hépatite.

Epistaxis dans 1 cas en cours d'évolution.

Hépatomégalie dans 12 cas, premier signe dans 2 cas, douloureuse 5 fois non douloureuse les 7 autres.

Splénomégalie dans 5 cas toujours associée à l'hépatomégalie.

3) Etude biologique

a. - Bilan hématologique :

- la VS a été normale dans 14 cas,
légèrement augmentée dans 3 cas 12 %, 15 % et 16 %,
très accélérée dans 1 cas : 25 %.
- les globules rouges ont toujours été normaux, jamais d'anémie.
- les globules blancs ont montré une petite leuconeutropénie

dans 4 cas.

b - Bilan hépatique :

- Tests de rétention dans les 18 cas, perturbés 16 fois.

La bilirubine totale qui est normalement inférieure à 10 mg a toujours été augmentée, 4 fois supérieure à 50 mg avec un maximum à 142 mg.

Le cholestérol est resté stable ou légèrement abaissé autour de 1,8 g/l une seule fois très abaissé 1,45 g/l.

Les phosphatases alcalines ont toujours été très augmentées avec une répartition très étalée dans les 18 cas, le chiffre normal étant de 4 m Moles ou 250 unités internationales.

- Tests d'insuffisance hépatocellulaire dans les 18 cas, peu ou pas perturbés.

Le taux de prothrombine recherché que dans les 10 derniers cas n'a été abaissé que dans 2 cas : respectivement 40 % et 34 % d'activité prothrombine globale.

La sérum albumine, normale ou légèrement abaissée dans 16 cas ; 2 fois abaissée à 31 g/l et 34 g/l.

- Tests d'inflammation. Dans les 18 cas perturbés 14 fois.

Les tests de floculation pratiqués dans les 11 premiers cas, ont été 9 fois positifs, 5 fois légèrement positifs (+), 3 fois positifs (++), 1 fois nettement positifs (+++).

Les protéines totales avec le rapport S/G diminuées dans 13 cas.

Electrophorèse des protéines modifiée dans 13 cas :

baisse de l'albumine entre 38 % et 50 % dans les 13 cas,
augmentation des α 2 globulines dans 5 cas sur 13 de 13 % à 16 %,
augmentation des gamma globulines dans 9 cas sur 13 de 24 % à 30 %.

- Tests de Cytolyse. Dans les 18 cas ils ont été très perturbés.

Les transaminases SGOT dont le taux normal est de 1 à 40 unités ont été très augmentées dans les 18 cas, dans 11 cas sur 18 supérieures à 1 000 unités avec un maximum à 2 150 unités.

Les transaminases SGPT dont le taux normal est de 1 à 45 unités ont également été très augmentées dans les 18 cas, dans 6 cas sur 18 supérieurs à 100 unités avec un maximum à 2 000 unités.

4) Etude virologique

Sur les 18 hépatites ictériques, les recherches d'antigène Australia et d'anticorps n'ont été faites que chez les 16 derniers cas.

a - L'antigène Australia a été détecté 3 fois sur 16.
Les 3 fois par immunodiffusion et électro-immunodiffusion. Les titres en électro-immunodiffusion connus que dans 2 cas : 1/32 et 1/24.

b - L'anticorps a été détecté 11 fois sur 16.
L'immunodiffusion et l'électro-immunodiffusion, utilisées dans les 16 cas, ont détecté l'anticorps dans 7 cas. Les titres à l'électro-immunodiffusion ont été communiquées que dans 4 cas : dans 2 cas titre à 1/1, 1 cas à 1/2 et dans 1 cas à 1/16.

Les méthodes radio-immunologiques et hémagglutination, plus sensibles, utilisées que dans les 7 dernières observations, l'ont détecté 6 fois, 4 fois alors que l'immunodiffusion et l'électro-immunodiffusion étaient négatives et 2 fois parallèlement à elles. Les titres en radio-immunologie sont de 20 % en 1 cas

30 % en 3 cas

55 % en 1 cas

60 % en 1 cas

en hémagglutination 1/8 en 1 cas
 1/16 en 2 cas
 1/64 en 3 cas.

c - Dans 2 cas la recherche de l'antigène et l'anticorps a été négative. Les méthodes radio-immunologique et hémagglutination n'étant utilisées que dans le 2e cas.

III - Evolution clinique et biologique.

1) Evolution clinique

a - Evolution immédiate

Un certain nombre de signes ne constituent que des signes de début :

la fièvre est tombée rapidement en 3 ou 4 jours

les vomissements ont cessé au bout de 3 jours

le prurit n'a duré que 2 jours

l'épistaxis s'est tarie à la fin de la journée

par contre les autres signes sont plus durables :

l'ictère a disparu en moyenne de 8 à 15 jours

- dans 5 cas en moins de 15 jours

- dans 10 cas dans un délai de 8 à 15 jours

- dans un cas en plus de 15 jours

les selles se recolorent en 7 jours

les urines se décolorent dans le même temps

l'hépatomégalie a disparu en moyenne au bout de 21 à 28 jours. Pour un enfant on note la persistance d'une hépatomégalie pendant plus de 100 jours.

la splénomégalie a persisté de 7 à 14 jours.

b - Evolution plus lointaine

Il ne semble pas exister de séquelles cliniques, au moins pour les enfants qui ont pu être suivis plusieurs années.

2) Evolution biologique

L'évolution biologique est surtout basée sur celle de la Bilirubine et des transaminases. Guérison biologique lorsque les taux des transaminases se sont normalisées.

L'évolution des transaminases a été suivie dans les 18 cas. On a pu ainsi compter :

12 cas où la normalisation s'est faite en 21 à 30 jours

6 cas où la normalisation s'est faite en plus de 30 jours :

4 cas dans un délai de 45 jours

1 cas en 60 jours

1 cas où les examens se sont normalisés qu'après 100 jours.

L'évolution de la Bilirubine a été parallèle à celle des transaminases.

3) Evolution virologique

L'évolution de l'antigène Australia n'a été suivie que dans 2 cas sur 3 par les méthodes d'immunodiffusion et électro-immunodiffusion : dans 1 cas il n'a plus été détecté après 1 mois et dans l'autre après 4 mois.

L'évolution de l'anticorps anti Australia a été suivie dans 6 cas sur 11 :

dans 5 cas, par immunodiffusion et électro-immunodiffusion avec :

- 2 fois détection pendant 12 à 16 mois

- 2 fois détecté pendant 7 à 8 mois

- 1 fois plus détecté après 2 mois

dans 1 cas, les méthodes radio-immunologique et hémagglutination ont été utilisées en plus. La réaction est devenue négative après 17 mois.

IV - Traitement

1) Le traitement a consisté pour tous en :

a - Repos au lit 3 à 4 semaines, puis à la chambre jusqu'à la normalisation des tests de Cytolyse.

b - Régime hépatique évitant les graisses cuites, les fritures, la charcuterie, les poissons et les viandes grasses, régime réglé en fonction de l'appétit du malade, le principal obstacle étant de vaincre les nausées et l'anorexie ; cholérétiques (Driol, Hebucol) et hépatoprotecteurs (Thioxidrène) plusieurs mois.

c - Un traitement corticothérapique a été donné en plus dans 10 cas, à la dose de 2 mg/kg/j pendant 3 à 4 semaines avec traitement dégressif sous une semaine.

Il a été donné en même temps avec couverture antibiotique (Propiocrine).

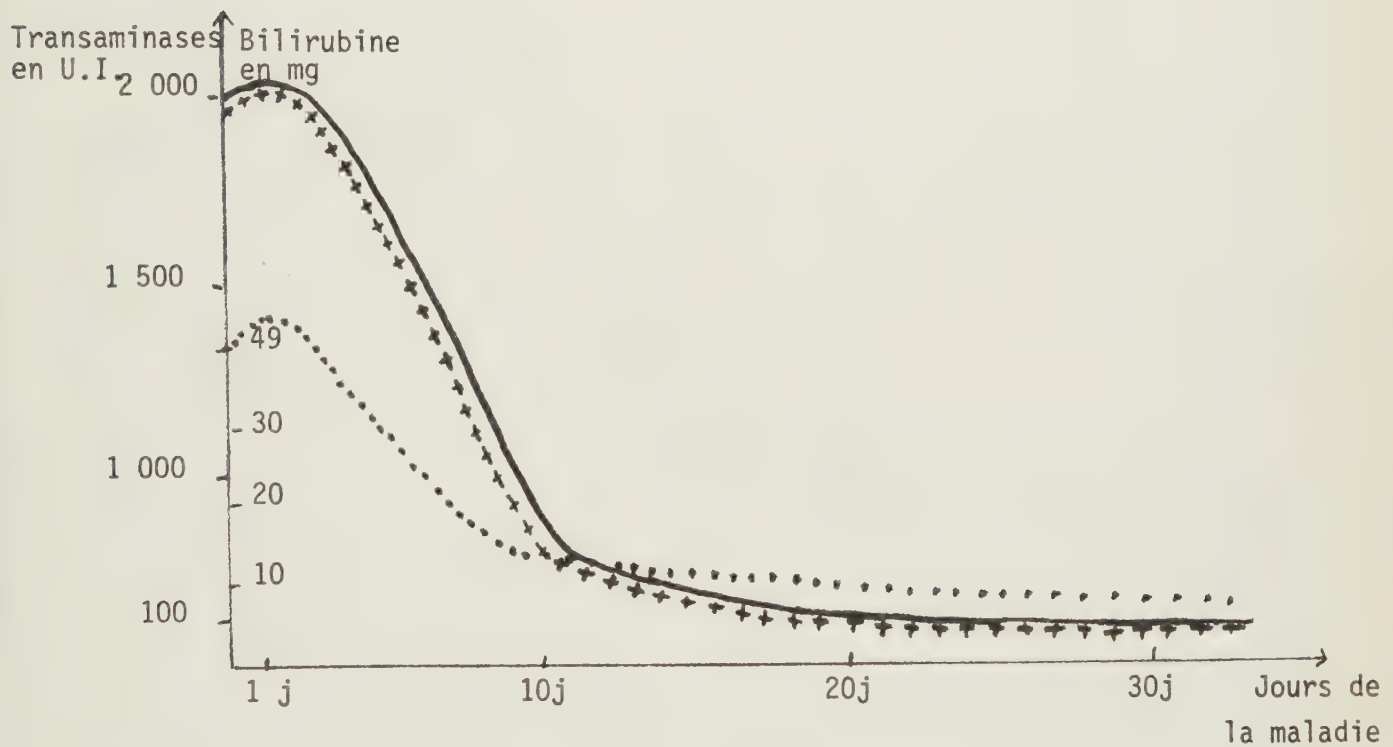
2) Influence du traitement sur l'évolution

a - Série de 10 cas (observations de 13 à 22) sans corticothérapie précoce :

dans 8 cas sur 10 : évolution favorable et rapide, la corticothérapie n'a pas été utilisée (figure 1).

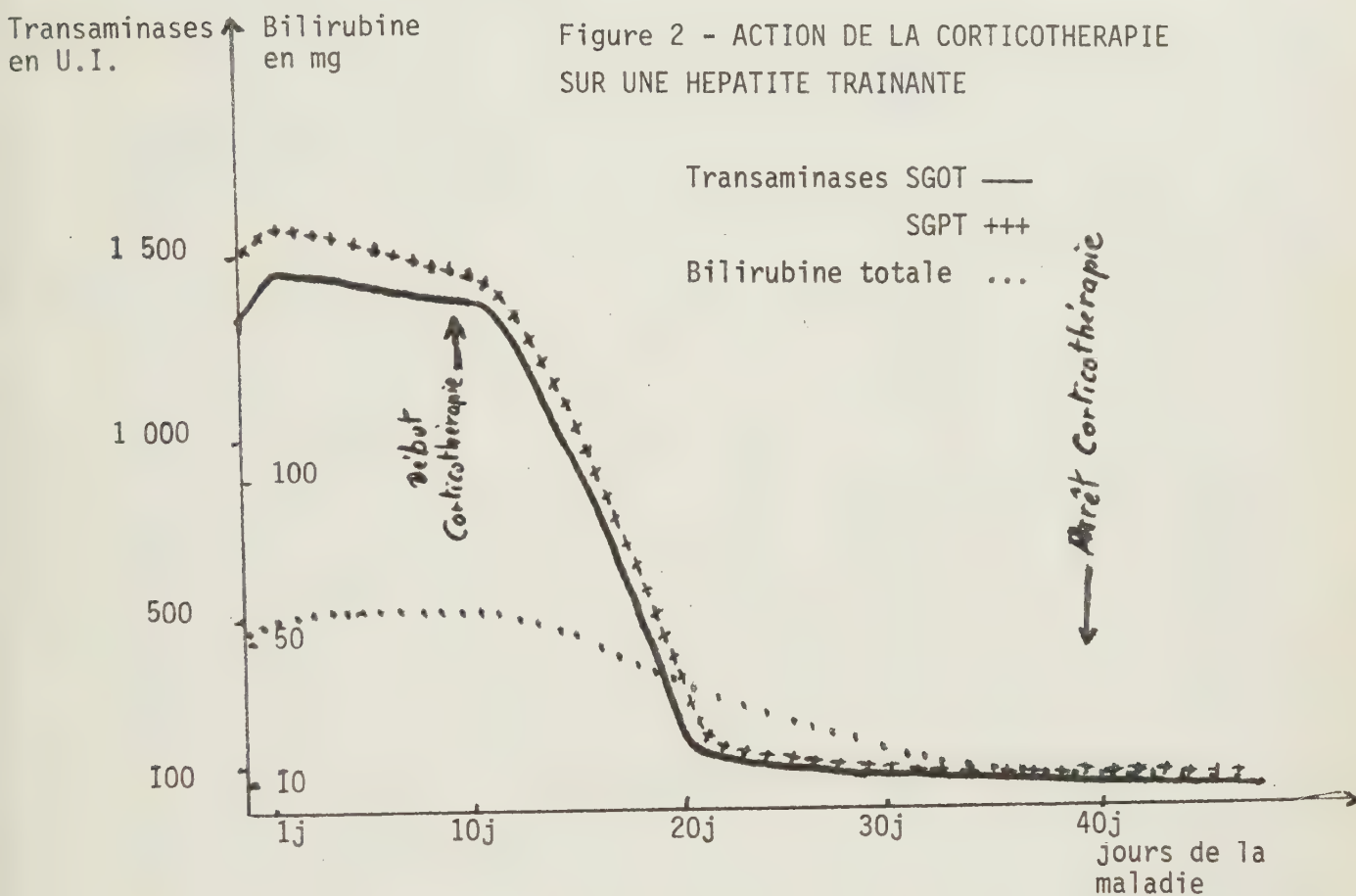
Figure 1 - COURBE EXEMPLE D'EVOLUTION DES
TRANSAMINASES ET DE LA BILIRUBINE TOTALE
CHEZ UNE HEPATITE SANS CORTICOTHERAPIE.

Transaminases SGOT —
SGPT +++
Bilirubine totale



dans 2 cas sur 10 : en raison de l'évolution prolongée, une corticothérapie a été prescrite secondairement. Dans un cas devant la stabilisation de l'hépatite (observation 13) et dans l'autre devant son aggravation (observation 14).

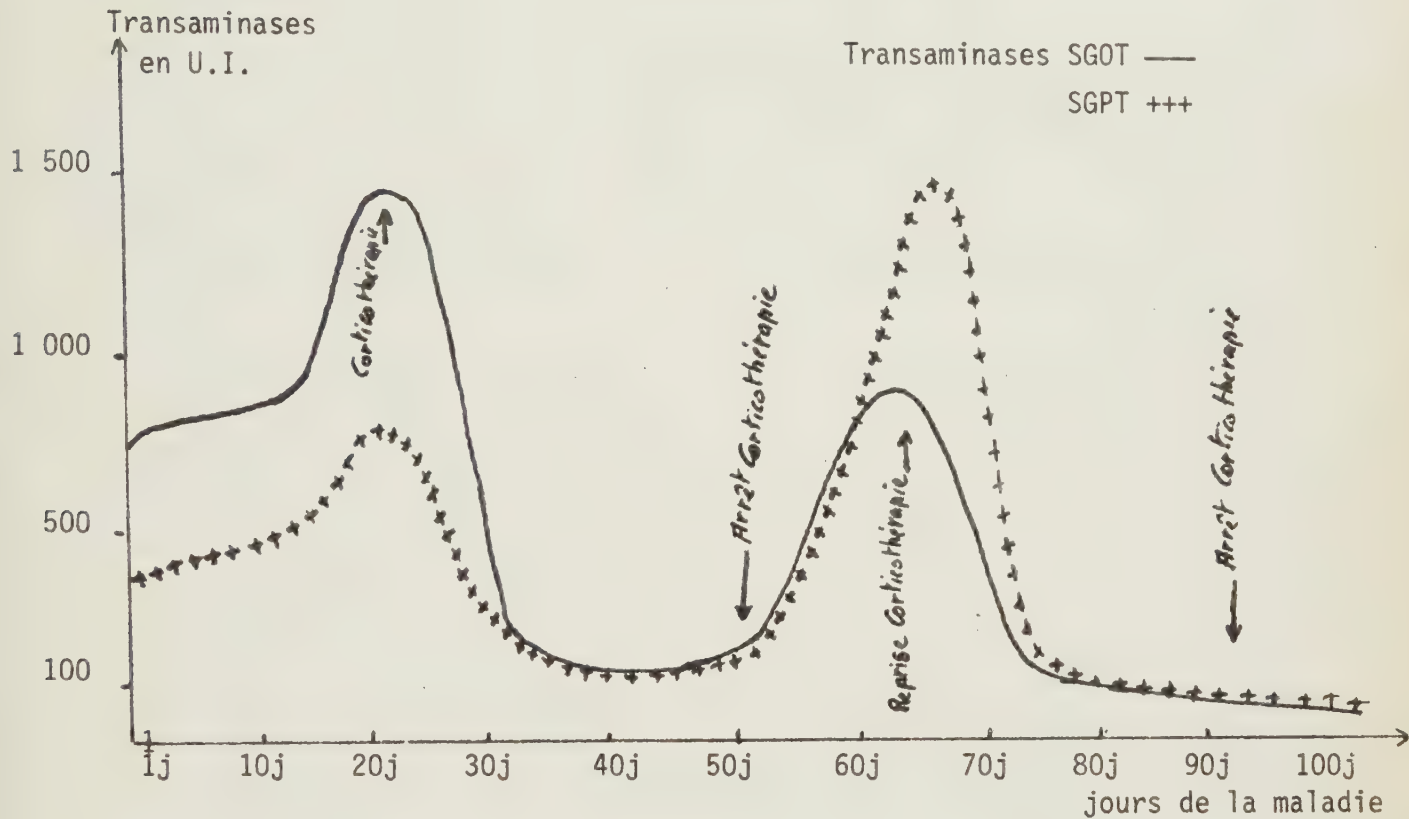
Dans 1 cas (observation 14) l'évolution est alors favorable dès que la corticothérapie est instituée (Figure 2).



Les transaminases et la bilirubine totale qui ne semblaient pas vouloir descendre au bout de 10 jours, chutent très rapidement sous action de la corticothérapie et se normalisent en 40 jours.

Dans 1 cas (observation 13) phénomène de rebond à l'arrêt de la corticothérapie (Figure 3).

Figure 3 - ACTION DE LA CORTICOTHERAPIE SUR UNE HEPATITE AGGRAVEE.

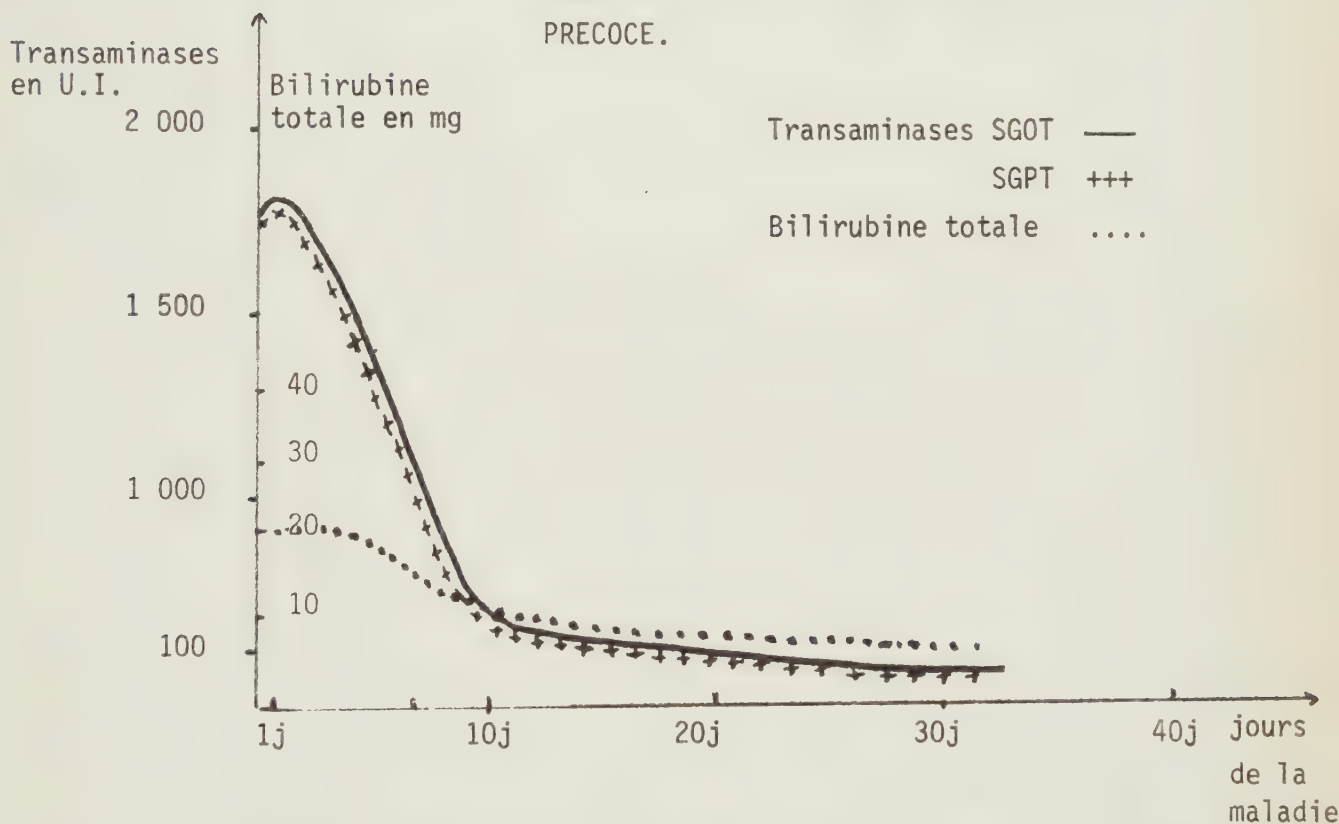


L'hépatite 10 jours après son début subit une aggravation, montée plus importante des transaminases. Elle est alors soumise à la corticothérapie qui semble normaliser leur évolution, mais à l'arrêt de celle-ci nouvelle remontée. On est obligé d'instituer un deuxième traitement corticothérapique qui fait tout rentrer dans l'ordre après une évolution de 100 jours.

b - Série de 8 cas (observations 5 à 12) avec corticothérapie

dans 7 cas : évolution normale sans histoire, pas d'évolution prolongée (Figure 4)

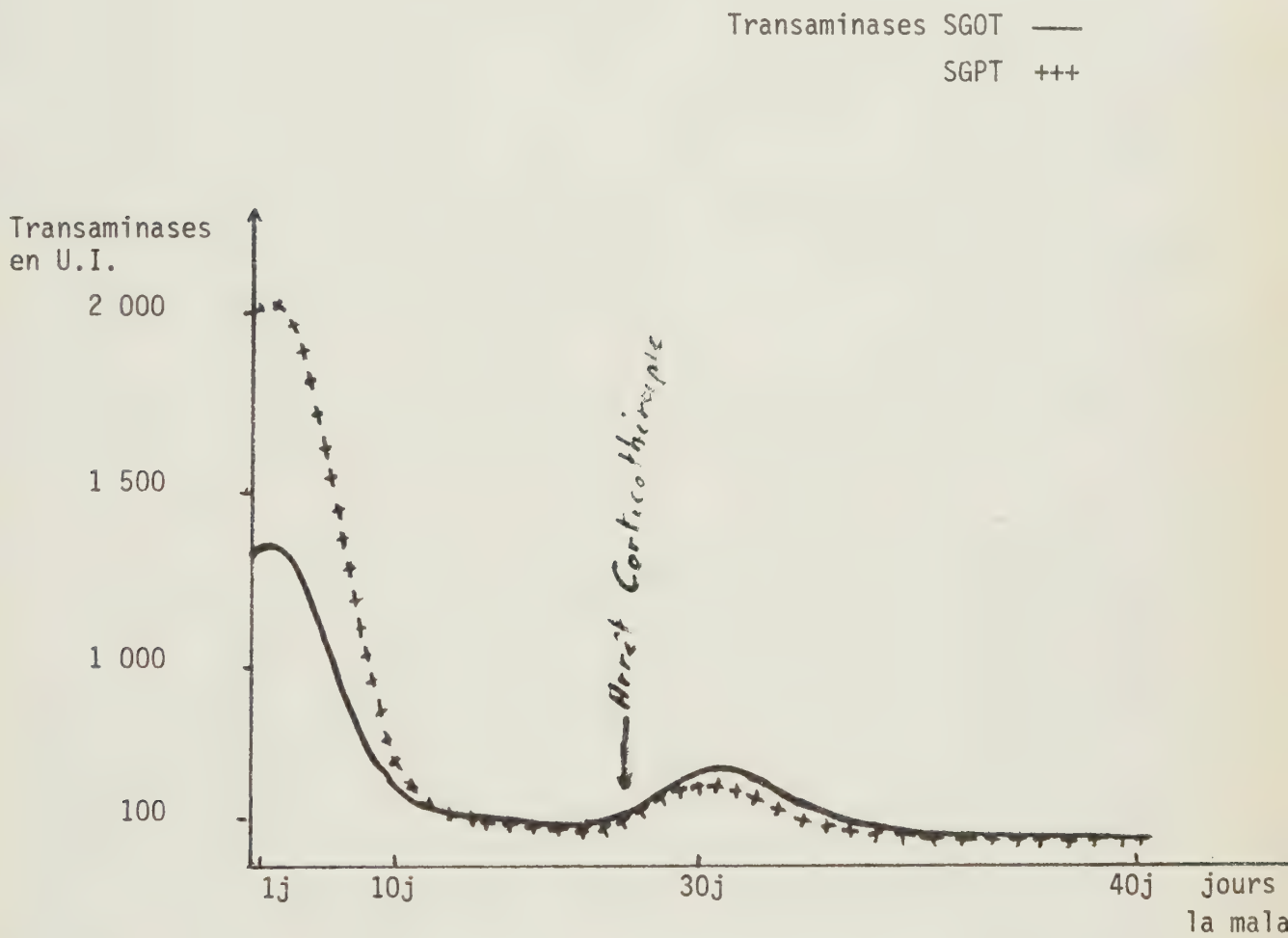
Figure 4 - COURBE EXEMPLE D'EVOLUTION DES TRANSAMINASES ET DE LA BILIRUBINE TOTALE CHEZ UNE HEPATITE SOUS CORTICOTHERAPIE PRECOCE.



Des transaminases et la bilirubine totale évoluent de la même manière et dans les mêmes délais chez une hépatite sans corticothérapie ou sous corticothérapie précoce.

Dans 1 cas : phénomène de rebond à l'arrêt de la corticothérapie (figure 5)

Figure 5 - RECHUTE BIOLOGIQUE A L'ARRET DE LA CORTICOTHERAPIE.



Les transaminases qui évoluaient normalement, ont une remontée à l'arrêt de la corticothérapie, au lieu de se normaliser en 4 semaines, délai habituel. La normalisation ne s'est faite qu'au bout de 2 mois.

COMMENTAIRES

Nous remarquons donc que dans 10 cas où la corticothérapie n'a pas été utilisée précocement, l'évolution a été favorable et rapide dans 8 cas. Mais dans 2 cas une corticothérapie a dû être instituée secondairement devant l'évolution prolongée de l'hépatite ou devant l'aggravation de celle-ci. L'évolution a été alors favorable dans 1 cas et dans l'autre cas un phénomène de rebond a surgi à l'arrêt de la corticothérapie, nécessitant l'institution d'un deuxième traitement corticostéroïdique qui a finalement tout fait rentrer dans l'ordre. Dans les 8 cas où la corticothérapie a été instituée primitivement, traitement habituel de l'hépatite jusqu'en 1971, l'évolution a été favorable dans 7 cas mais dans 1 cas également un phénomène de rebond est apparu à l'arrêt de celle-ci.

La corticothérapie ne semble utile que pour les hépatites compliquées mais exposées à des phénomènes de rebond : 2 cas sur 10.

B - HEPATITES ICTERIQUES D'INOCULATION CHEZ LES HEMOPHILES DE LYON

Parmi les hémophiles de LYON, les cas relevés d'hépatite ictérique d'inoculation sont moins nombreux : 3 cas probables avant 1959, les hémophiles ayant fait leur hépatite à domicile, ils n'ont pu être suivis, 4 nouveaux cas se sont déclarés ces dernières années. Nous avons pu les étudier. Il est à noter que 7 de ces hémophiles lyonnais ont présenté une hépatite d'inoculation, alors qu'il se trouvait au Centre Médico-Scolaire de Montain.

I - OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 23

UGN... Henri né en 1929 est un hémophile A atteint de forme légère.

Le 27 octobre 1972 à l'âge de 43 ans, crise appendiculaire qu'on laisse refroidir. L'appendisectomie est pratiquée le 14 novembre 1972, 21 flacons de cryoprécipités lui sont alors injectés pendant 8 jours du 14 au 22 novembre 1972. Aucune complication hémorragique dans les suites mais apparition début décembre d'un furoncle du genou droit et d'un début de furoncle sur le nez. Il est alors mis à la Propiocrine pendant 8 jours.

Le 24 décembre soit un mois après les transfusions de cryoprécipité, apparition d'un ictère cutanéomuqueux auquel s'associe une hépatomégalie, on assiste à une montée des transaminases : SGOT à 856 ui et SGPT à 1 096 ui. Un régime hépatique, des hépatoprotecteurs (citrates de Bétaine) et des vitamines (Princi B) lui sont données. Le furoncle du nez alors paraît s'agrandir et s'excaver, les dermatologues diagnostiquent un kératoacanthome du nez, diagnostic confirmé par l'histologie. On pense que cette complication cutanée est en relation avec un déficit immunitaire.

Le 15 janvier 1973 les transaminases sont redevenues normales. Le malade est guéri complètement.

OBSERVATION N° 24

MART... Albert hémophile B moyen né en 1935, a reçu 20 à 30 transfusions jusqu'en novembre 1973.

Le 29 novembre 1973, 28 jours après la dernière transfusion de 6 flacons de PPSB, montée thermique à 39°, apparition d'un subictère accompagné de frissons, de nausées et douleurs épigastriques. A l'examen hépatomégalie et splénomégalie. Les transaminases sont élevées SGOT 900 ui, SGPT 1 200 ui.

Le malade est mis au repos 1 mois, auquel on associe un régime hépatique, des hépatotroprotecteurs (Rocmaline) et des vitamines.

Fin décembre 1973 guérison clinique et biologique, le foie et la rate ont repris leur volume normal, les transaminases leur taux normal.

OBSERVATION N° 25

STEP... Yann né en 1971 est un hémophile A atteint de forme légère, a eu d'assez nombreuses transfusions, 16 environ, jusqu'en 1975.

Dernière transfusion le 14 février 1975.

Le 10 mai 1975 soit 54 jours après cette dernière transfusion apparition d'un subictère auquel s'associe une hépatomégalie. Elévation des transaminases : SGPT 1 130 ui, SGOT 500 ui. La recherche de l'antigène Australia et de l'anticorps par immunodiffusion et électro-immunodiffusion est négative.

L'enfant est mis au repos pendant un mois avec un régime et des hépatoprotecteurs.

Le 3 juin 1975 le taux des transaminases est redevenu normal. On ne sent plus le foie depuis le 28 mai, l'ictère a disparu en 1 semaine.

OBSERVATION N° 26

PERR... Yves né en 1954 est un hémophile B atteint de forme légère. Il a déjà fait un ictère hémolytique post transfusionnel en 1967 à l'âge de 13 ans (observation n° 4).

Le 3 novembre 1975 intervention pour kyste dentaire au pavillon de stomatologie de l'Hôpital Edouard Herriot sous couvert de transfusion de PPSB : il reçoit 3 flacons de 10 ml par jour, 12 jours de suite puis quitte l'hôpital.

Le 2 avril 1976 petite hémorragie gingivale à la suite de la cautérisation d'un bourgeon charnu de la gencive, par le dentiste. Nouveau séjour hospitalier de 3 jours avec transfusion de 3 flacons de 10 ml de PPSB, 3 jours de suite.

Le 24 avril poussée fébrile puis ictère le lendemain, on sent le foie pendant quelques jours.

Le 28 avril bilan biologique

BILAN HEMATOLOGIQUE

VS 26 mm à 1 heure

Globules rouges 4 980 000

Hématocrites 40 %

Hémoglobine 14,8 g

Globules blancs 5 610 avec 31 % neutrophiles

0 % basophiles

3 % éosinophiles

54 % lymphocytes

BILAN HEPATIQUE

- Tests de rétention

Bilirubine totale 65 mg

- Tests de Cytolyse

Transaminases : SGOT 480 UI

SGPT 640 UI

Le malade est mis au repos, l'ictère dure 8 à 10 jours.

Le 7 mai, la VS est à 20 mm, les transaminases SGOT à 17 ui et SGPT à 45 ui. La recherche de l'antigène Australia et de l'anticorps pratiquée à cette date, par immunodiffusion et électro-immunodiffusion fut négative.

Le 26 mai guérison clinique et biologique.

II - ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

1) Eléments épidémiologiques

a - Années de survenue :

L'analyse de ces 4 observations montre que les ictères se sont produits pendant les années

1971	: 1 cas
1972	: 1 cas
1975	: 1 cas
1976	: 1 cas

On peut donc dire qu'il s'agit des mêmes années que celles où le maximum d'hépatites d'inoculation a été observé à Montain.

b - Le type d'hémophilie

Ce sont 3 hémophiles A et 1 hémophile B.

c - L'âge des hémophiles

Les ictères sont survenus chez les hémophiles d'âge varié :
1 enfant de 4 ans et 3 adultes de 22 ans, 38 ans et 43 ans.

d - Rôle des transfusions.

Ce sont tous des polytransfusés, le nombre de transfusions reçues avant l'hépatite étant

de 10 à 20 dans 1 cas

de 20 à 30 dans 2 cas

de 30 à 40 dans 1 cas

Ils ont reçu une dernière transfusion de 22 jours à 60 jours avant le début de l'hépatite.

2) Etude clinique

a - Début

Dans 2 cas l'histoire clinique débute par l'ictère et dans 2 cas par une poussée thermique. On note une certaine incubation dans 1 cas.

b - A la phase d'état

L'ictère ne manque jamais.

Température dans 2 cas.

Hépatomégalie dans les 4 cas.

Splénomégalie dans 1 cas sur 4 associés à l'hépatomégalie.

3) Etude biologique

a - Bilan hématologique

Il n'est signalé que dans le 4e cas. Il a montré une VS élevée 26 mm et une inversion de formule des globules blancs : 31 % de polynucléaires et 54 % de lymphocytes.

b - Bilan hépatique

Les tests d'inflammation et d'insuffisance hépatocellulaire n'ont jamais été notés.

Tests de rétention : la bilirubine totale notée que dans le 4e cas est très élevée 65 mg.

Tests de Cytolyse pratiquées dans les 4 cas : ils sont très perturbés dans les 4 cas avec un chiffre moyen pour le SGPT de 900 UI et 600 UI pour les SGOT.

4) Bilan virologique

La recherche de l'antigène Australia et de l'anticorps correspondant, pratiqué dans 2 cas par immunodiffusion et électro-immunodiffusion, fut négative dans ces 2 cas.

III - EVOLUTION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

1) Evolution clinique

La fièvre présente dans 2 cas est tombée en 2 à 3 jours.

L'ictère a disparu en 8 jours.

L'hépatomégalie et la splénomégalie ont disparu en moyenne au bout de 4 semaines.

Aucune séquelle clinique n'a été notée dans les suites. Cependant le malade dont l'ictère avait été précédé par un kératoacanthome du nez, a gardé une cicatrice.

2) Evolution biologique

Elle est surtout basée sur l'évolution des transaminases qui se sont généralement normalisées en 4 semaines.

IV - TRAITEMENT

Aucun de ces cas n'a reçu de la corticothérapie, seuls ont été prescrits le repos et un régime hépatique auxquels étaient associés des hépatoprotecteurs. Ce traitement a été suffisant dans tous les cas.

Ces observations sont beaucoup moins complètes que les précédentes mais on retrouve l'évolution générale des hépatites sans corticothérapie de Montain avec guérison clinique et biologique en un mois.

C H A P I T R E I I I

HEPATITES ANICTERIQUES D'INOCULATION

En dehors des 18 cas d'hépatite ictérique, 6 cas d'hépatite anictérique post transfusionnelle ont été suivis au cours des 18 dernières années scolaires à Montain.

Jadis les hépatites anictériques post transfusionnelles passaient pratiquement inaperçues. Un plus grand nombre d'hépatites anictériques est découvert, parce que l'on pense plus à l'hépatite anictérique chez l'hémophile devant des signes cliniques dissociés et surtout du fait des recherches systématiques de l'antigène Australia.

I - OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 27

GIR... Patrick hémophile A moyen né en 1963, entré à Montain en 1970, a eu 12 transfusions au total (9 avant Montain puis 3 à Montain, jusqu'en octobre 1971.

Dernière transfusion le 24 avril 1971 : 2 F.A. et le 14 septembre 1971 : 1 F.A.

Le 18 octobre 1971, soit 34 jours après la dernière transfusion et 147 jours après l'avant-dernière, douleurs de l'hypochondre droit, hépatomégalie à 3 travers de doigts, splénomégalie à 2 travers de doigts, pas de subictère, pas de fièvre.

BILAN HEMATOLOGIQUE

VS 13 % à 1 heure

Globules rouges 4 200 000

Hématocrites 45 %, hémoglobine 14 g

Globules blancs 12 400 avec 60 % neutrophiles

0 % basophiles

0 % éosinophiles

36 % lymphocytes

BILAN HEPATIQUE

- Tests de rétention normaux

Bilirubine totale 3 mg

Cholestérol 1,9 g

Phosphatases alcalines 4 m Moles

- Tests d'insuffisance hépatocellulaire perturbés

Taux de prothrombine 53 %

Albumine 35 g/l

- Tests d'inflammation perturbés

Tests de flocculation positifs (++)

Electrophorèses des protéines : augmentation des gamma globulines

Albumine 45,4 %

Globulines α_1 3 %

α_2 10 %

β 14 %

γ 27 %

- Tests de Cytolyse perturbés

Transaminases SGOT 56 UI

SGPT 400 UI

BILAN VIROLOGIQUE

La recherche de l'antigène Australia et de l'anticorps 4 mois après le début de l'hépatite, par immunodiffusion et électro-immunodiffusion fut négative.

SUITES

Repos au lit, régime hépatique, hépatoprotecteurs, corticothérapie 2 mg/kg/j pendant 22 jours à partir du 21 octobre puis doses dégressives pendant 15 jours jusqu'à l'arrêt, antibiothérapie 33 jours.

La splénomégalie a duré 2 semaines, l'hépatomégalie 1 mois, les urines sont toujours restées d'apparence normale ainsi que les selles, le bilan biologique s'est normalisé en 75 jours.

Aucune séquelle 1 an après l'hépatite.

OBSERVATION N° 28

GIR... Henri hémophile B moyen, né en 1958, entré à Montain en 1964, a eu 42 transfusions au total (30 avant Montain puis 12 à Montain) jusqu'en février 1972.

Dernière transfusion le 15 novembre 1971 : 1 plasma et 2 PPSB même lot qu'un enfant qui a eu une forte hépatite.

Le 8 février 1972, soit 74 jours après la dernière transfusion, à l'examen systématique des transaminases on trouve SGOT 215 UI et SGPT 590 UI ; le reste du bilan biologique est normal. A l'examen clinique, rate nettement perceptible, hypertrophie du lobe gauche du foie et légèrement douloureux, les urines et les selles sont normales.

La recherche de l'anticorps et l'antigène Australia, le 17 février 1972 par immunodiffusion et électro-immunodiffusion est positive pour l'anticorps anti Australia. Le titre en électro-immunodiffusion est de 1/2. La recherche de l'antigène a été négative.

Mis au repos, régime et hépatoprotecteurs (Thioxidène).

Du 1er au 10 mars, l'enfant est mis sous corticothérapie pour hémarthrose du gros orteil, les transaminases qui s'abaissaient régulièrement remontent à l'arrêt de celle-ci : SGOT 195 UI et SGPT 400 UI.

Le 1er avril 1972, le foie et la rate sont normaux, les transaminases ont retrouvé leur valeur normale, l'anticorps anti Australia a persisté 2 mois.

Une année plus tard, il ne semble pas avoir de séquelle.

OBSERVATION N° 29

MARAD... Gilles hémophile B moyen né en 1964, entré à Montain en 1970, a eu 15 transfusions au total (9 avant Montain puis 6 à Montain) jusqu'en février 1972.

Dernière transfusion le 3 octobre 1971 et le 6 décembre 1971.

Le 22 février 1972, soit 85 jours après la dernière transfusion et 150 jours après l'avant-dernière, la recherche systématique de l'antigène Australia est positive. L'examen clinique est négatif.

BILAN HEMATOLOGIQUE

Globules rouges 4 120 000
Hématocrites 38 %, hémoglobine 12 g
Globules blancs 9 000 avec 63 % neutrophiles
0 % basophiles
3 % éosinophiles
30 % lymphocytes

BILAN HEPATIQUE

- Tests de rétention normaux

Bilirubine totale 4,1 mg
Cholestérol 2,5 g
Phosphatases alcalines 3,8 m Moles

- Tests d'inflammation normaux

Tests de floculation négatifs
Protéines totales 71 g avec rapport S/G = 1,4
Electrophorèse des protéines normale

- Tests d'insuffisance hépatocellulaire normaux

Taux de prothrombine 100 %
Albumine normale 42 g/l

- Tests de Cytolyse seuls modifiés

Transaminases légèrement augmentées SGOT 170 UI
SGPT 145 UI

BILAN VIROLOGIQUE

La recherche de l'antigène Australia positive le 22 février par immunodiffusion et électro-immunodiffusion (Titre 1/312) ne s'est pas accompagné d'apparition d'anticorps, du moins sa recherche fut négative.

SUITES

L'enfant est mis au repos, régime et hépatoprotecteurs (Thioxi-drène) 2 mois.

Le 27 avril soit à peu près 2 mois après le 1er bilan perturbé, les transaminases ne sont pas descendues : SGOT 163 UI, SGPT 240 UI.

Le 15 mai on assiste à une remontée de celles-ci : SGOT 560 UI, SGPT 460 UI. L'examen clinique est négatif, sinon que les téguments sont jaunâtres. Foie et rate non palpables. L'enfant est mis au repos au lit, sous corticothérapie pendant 23 jours, 2 mg/kg/j du 14 juin au 28 juin, doses dégressives du 18 au 24 juin jusqu'à l'arrêt.

Début août tout est pratiquement rentré dans l'ordre, seuls les transaminases sont encore légèrement perturbées.

En février 1973, soit 1 an après la découverte de l'hépatite les transaminases sont pratiquement normales, mais fin mars, on assiste de nouveau à une remontée de celles-ci 378 u pour les SGOT et 240 u pour les SGPT. A l'examen clinique on note une hépatomégalie surtout au dépens du lobe droit et une splénomégalie légère.

Début avril tout est enfin rentré dans l'ordre. A noter la persistance de l'antigène pendant 4 mois.

OBSERVATION N° 30

NASSIV... Marc hémophile A moyen né en 1965, entré à Montain en 1971, a eu 18 transfusions au total (12 avant Montain puis 6 à Montain) jusqu'en mai 1973.

Dernière transfusion le 18 avril 1973 : 1 F.A.

Le 9 mai 1973 soit 21 jours après la dernière transfusion, température à 39°, pas de subictère, gros foie douloureux à 3 travers de doigt, splénomégalie précédée 2 à 3 jours avant de vomissements et malaise général. Selles et urines normales.

BILAN HEMATOLOGIQUE

VS 12 mm à 1 heure

Globules rouges 4 190 000

Hématocrite 31 %, hémoglobine 11 g

Globules blancs 10 200 avec 60 % neutrophiles

0 % éosinophiles

0 % basophiles

28 % lymphocytes

BILAN HEPATIQUE

- Tests de rétention normaux

Bilirubine totale normale 10 mg

Cholestérol 1,7 g

Phosphatases alcalines 200 ui

- Tests d'insuffisance hépatocellulaire normaux

Taux de prothrombine 100 %

Albumine 36 g/l

- Tests d'inflammation perturbés

Protéines totaux 66 g/l avec rapport S/G = 1,1

Electrophorèse des protéines : élévation des α_2 et γ globulines

Albumine 51 %

Globulines α_1 5 %

α_2 13 %

β 11 %

γ 21 %

- Tests de Cytolyse perturbés

Transaminases SGOT 560 UI

SGPT 650 UI

BILAN VIROLOGIQUE

La recherche de l'anticorps anti Australia, pratiquée le 9 mai, fut positive par méthode radio-immunologique et hémagglutination, négative par immunodiffusion et électro-immunodiffusion. Le titre en radio-immunologique est de 30 %, 1/128 par l'hémagglutination. Pas de trace de l'antigène.

SUITES

Repos au lit 3 semaines, régime strict, hépatoprotecteurs (Thioxidrène).

La température a duré 2 jours, l'hépatomégalie et la splénomégalie 7 jours. Les transaminases après le pic du 1er jour sont redescendues rapidement et redevenues normales en 3 semaines. L'anticorps a persisté 16 mois.

Trois semaines après le début de l'hépatite, les bilans cliniques et biologiques sont normaux.

Un an après aucune séquelle clinique ou biologique.

OBSERVATION N° 31

JU... Bernard hémophile B moyen né en 1963, entré à Montain en 1969, a eu 25 transfusions au total (3 avant Montain puis 22 à Montain) jusqu'en septembre 1974.

Dernière transfusion le 22 juillet 1974 : 1 PPSB.

Le 20 septembre 1974 soit 61 jours après la dernière transfusion, découverte à l'examen systématique d'une élévation des transaminases SGOT à 112 ui et SGPT à 130 ui s'accompagnant d'une hépatomégalie non douloureuse. Les autres examens étant négatifs. Le début de l'hépatite semble remonter à fin août car l'enfant avait présenté de la fièvre, des vomissements et des douleurs digestives.

Des hépatoprotecteurs sont donnés à l'enfant ainsi qu'un régime mais pas de repos.

Le 3 octobre, les transaminases atteignent leur maximum SGOT 550 ui, SGPT 600 ui et chute de la prothrombine 34 %.

BILAN HEMATOLOGIQUE

VS 12 mm à 1 heure

Globules rouges 4 150 000

Hématocrites 38 %, hémoglobine 11,2 g

Globules blancs 5 100 avec 55 % neutrophiles

0 % oésinophiles

0 % basophiles

43 % lymphocytes

BILAN HEPATIQUE

- Tests de rétention normaux

Bilirubine totale 5 mg

Cholestérol 1,75 g/l

Phosphatases alcalines 150 UI

- Tests d'insuffisance hépatocellulaire perturbés

Prothrombine à 34 %

Albumine 40 g/l

- Tests d'inflammation normaux

Protéines totales 72 g/l avec rapport S/G = 1,2

Electrophorèse des protéines normale

- Tests de Cytolyse perturbés

Transaminases SGOT 550 UI

SGPT 600 UI

BILAN VIROLOGIQUE

La recherche de l'anticorps anti Australia pratiquée le 9 octobre 1974 fut positive par méthode radio-immunologique et hémagglutination, négative par immunodiffusion et électro-immunodiffusion. Les titres sont de 25 % en radio-immunologie et de 1/32 par hémagglutination, pas de trace de l'antigène.

SUITES

Le 2 décembre 1974 alors que l'hépatomégalie et la splénomégalie avaient pratiquement disparu, que le bilan biologique se normalisait, rechute clinique et biologique de l'hépatite : remontée des transaminases à 170 ui pour les SGOT et 177 ui pour les SGPT, et à l'examen hépatomégalie très nette à 3 travers de doigt, dur, non douloureuse, très légère splénomégalie.

L'enfant est mis au repos au lit.

Le 23 décembre alors que l'enfant était rentré chez lui pour les fêtes de fin d'année que son bilan biologique était normal et que le foie était à peine perceptible, il refait une 2e rechute : vomissements et subictère.

Le 2 janvier 1975 : foie de nouveau à 3 travers de doigt, dur, non douloureux, rate non perçue, urines et selles toujours normales. Remontée des transaminases SGOT 200 ui, SGPT 235 ui, le reste des examens biologiques étant négatif.

En plus des hépatoprotecteurs et du régime, l'enfant est alors mis sous corticothérapie 2mg/kg/j pendant 3 semaines puis diminution progressive pendant 3 semaines jusqu'à l'arrêt.

Le 15 février reprise d'une vie normale, guérison clinique et biologique après une évolution de 4 mois. L'anticorps anti Australia a persisté 4 mois.

OBSERVATION N° 32

HOUI... Lionel hémophile A moyen né en 1966, entré à Montain en 1972, a eu 8 transfusions au total (1 avant Montain puis 7 à Montain) jusqu'en septembre 1974.

La dernière transfusion remonte à peu près à 1 an.

Le 21 septembre 1974 découverte à l'examen systématique d'une hépatomégalie à un travers de doigt, sans fièvre, rate non perçue ; selles et urines normales.

Aux examens biologiques **seules** les transaminases sont légèrement augmentées SGOT 115 ui et SGPT 950 ui. Cela semble correspondre à la fin d'évolution d'une hépatite passée inaperçue.

La recherche de l'anticorps anti Australia pratiquée le 10 octobre fut positive par méthode radio-immunologique et hémagglutination, négative par immunodiffusion et électro-immunodiffusion. Les titres étant de 12 % en radio-immunologie et 1/8 par hémagglutination, pas de trace de l'antigène Australia.

Mise au repos 3 semaines, régime et hépatoprotecteurs.

Trois semaines plus tard tout est normal cliniquement et biologiquement. La recherche de l'anticorps pratiquée le 10 novembre fut négative.

Aucune séquelle n'a été notée.

II - ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

1) Eléments épidémiologiques

a - Répartition des hépatites sur les années scolaires

Les 6 cas d'hépatite anictérique se répartissent de la manière suivante :

0 cas avant 1971
3 cas de 1971 à 1972
1 cas de 1972 à 1973
0 cas de 1973 à 1974
2 cas de 1974 à 1975
0 cas de 1975 à 1976

Nous remarquons donc qu'il n'y a aucun cas signalé avant 1971 mais en fait, avant cette date ces hépatites anictériques semblent être passées inaperçues. Elles paraissent cependant avoir un maximum de fréquence ces dernières années, comme les hépatites ictériques d'inoculation.

b - Le type de l'hémophilie

Ces hépatites sont survenues chez 3 hémophiles A et 3 hémophiles B. Ce sont toutes des formes moyennes.

c - L'âge de survenue

Elles surviennent chez des enfants d'âge scolaire de 6 à 14 ans :
3 enfants de 8 ans, 1 enfant de 13 ans, 1 de 11 ans et 1 de 7 ans.

d - Les transfusions

Le nombre de transfusions reçues avant l'hépatite dans

1 cas est inférieur à 10
3 cas se situe entre 10 et 20
1 cas se situe entre 20 et 30
1 cas est supérieur à 40.

Les enfants ont reçu une dernière transfusion de 34 jours à 360 jours avant le début de l'hépatite avec une moyenne de 110 jours.

2) Etude clinique

a - Début

Dans 5 cas l'histoire clinique débute par une hépatomégalie et dans 1 cas par de la fièvre, nausées et vomissements sans période d'invasion, mais biologiquement connue avant dans 3 cas.

b - A la période d'état les signes cliniques sont

hépatomégalie dans 5 cas dont 2 douloureuses
splénomégalie dans 4 cas toujours associée à l'hépatomégalie
fièvre dans 1 cas

Pas d'autres signes, pas d'ictère, pas d'urines foncées, pas de selles décolorées.

3) Etude biologique

a - Bilan hématologique

Il a été normal dans les 6 cas.

b - Bilan hépatique

Tests de rétention normaux.

Tests d'insuffisance hépatocellulaire : ils ont été perturbés dans 2 cas :

Albumine diminuée respectivement à 35g et 40 g.

Prothrombine abaissée à 34 % et 53 %.

Tests d'inflammation : dans 3 cas ont été légèrement perturbés avec l'électrophorèse des protéines une augmentation des gamma globulines de 21 % à 27 %.

Tests de Cytolyse : ce sont les plus perturbés mais nettement moins que dans les hépatites ictériques. Les transaminases SGOT ont atteint un chiffre moyen de 250 unités avec un maximum à 560 unités tandis que les SGPT ont atteint un chiffre moyen de 560 unités avec un maximum à 650 unités.

4) Etude virologique

Les recherches de l'antigène Australia et de l'anticorps correspondants n'ont été faites que sur 6 enfants.

L'anticorps a été détecté 4 fois .

L'immunodiffusion et l'électro-immunodiffusion, utilisées dans les 6 cas, ont détecté l'anticorps dans 1 cas. Le titre à l'électro-immunodiffusion a été de 1/2.

Les méthodes radio-immunologiques et hémagglutination, utilisées dans les 3 dernières observations, l'ont détecté 3 fois alors que l'immunodiffusion et l'électro-immunodiffusion étaient négatives.

Les titres en radio-immunologie sont

30 % en 1 cas

25 % en 1 cas

12 % en 1 cas

hémagglutination :

1/128 en 1 cas

1/32 en 1 cas

1/8 en 1 cas.

L'antigène a été détecté 1 fois par l'immunodiffusion et l'électro-immunodiffusion. Le titre en électro-immunodiffusion étant de 1/312.

Dans 1 cas la recherche de l'antigène et de l'anticorps a été négative. Les méthodes radio-immunologique et hémagglutination n'ayant pas été utilisées.

III - EVOLUTION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

1) Evolution clinique

a - Evolution immédiate

La fièvre présente dans 1 seul cas a disparu en 2 jours.

L'hépatomégalie et splénomégalie ont disparu en moyenne au bout d'un mois et l'évolution a généralement été parallèle à l'évolution biologique. Pour un enfant on note la persistance d'une hépatomégalie pendant 4 mois. Dans 1 cas l'hépatomégalie et la splénomégalie ne sont apparues qu'au 12e mois d'évolution de l'hépatite lors d'une 2e rechute de celle-ci.

b - Evolution lointaine

Il ne semble pas exister de séquelles cliniques au moins pour les enfants qui ont pu être suivis plusieurs années.

2) Evolution biologique

Cette évolution est surtout basée sur les normalisations des transaminases. Sur les 6 cas suivis on a pu compter :

- 2 cas où la normalisation s'est faite en 3 semaines
- 2 cas où la normalisation s'est faite en moyenne en 75 jours
- 1 cas où la normalisation s'est faite en 4 mois après 2 rechutes
- 1 cas où la normalisation s'est faite en 12 mois après 2 rechutes.

3) Evolution virologique

L'évolution de l'antigène Australia, trouvé dans 1 cas a été suivie par les méthodes d'immunodiffusion et électro-immunodiffusion. La détection s'est négativée 1 an après.

L'évolution de l'anticorps a été suivie dans les 4 cas :

- Dans 1 cas par immunodiffusion et électro-immunodiffusion. Il a persisté 2 mois.
- Dans 3 cas par radio-immunologie et hémagglutination. Persistance respectivement 1 mois, 4 mois et 16 mois.

IV - TRAITEMENT

1) Le traitement a constitué pour tous : repos 3 à 4 semaines, régime hépatique évitant les graisses cuites, la charcuterie, les fritures, les poissons et la viande grasse, hépatoprotecteurs plusieurs mois.

Un traitement corticothérapique a été donné dans 4 cas à la dose de 2 mg/kg/j pendant 15 à 20 jours avec un traitement dégressif sous 8 jours.

2) Influence du traitement sur l'évolution

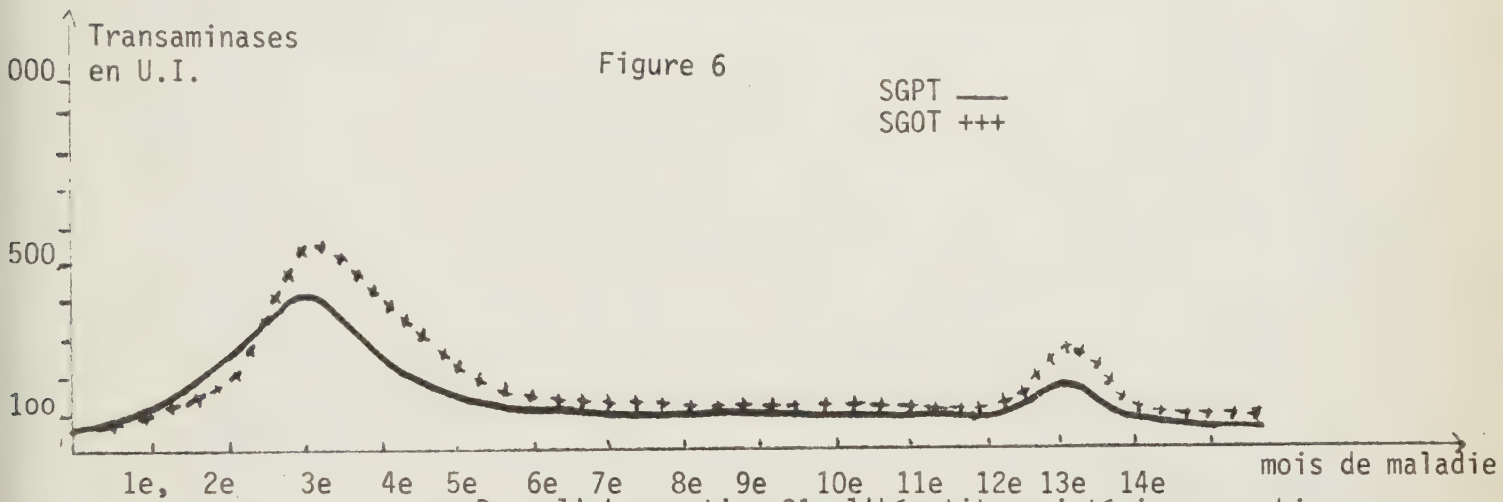
a - 5 cas sans corticothérapie précoce

Evolution favorable dans 2 cas.

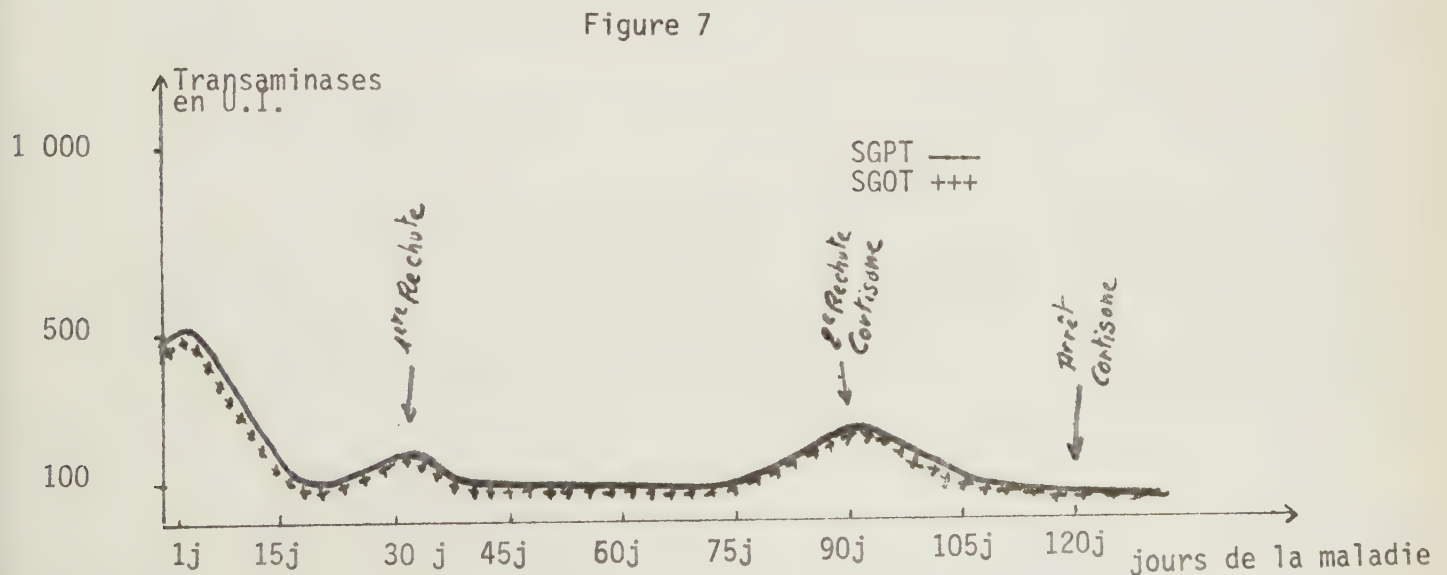
Dans 3 cas une corticothérapie secondaire est instituée.

Dans 2 cas (observations 29 et 31) parce que rechute de l'hépatite.

- Dans l'observation 29, les transaminases sont encore élevées après 2 mois d'évolution, au 3e mois on assiste même à une remontée. L'enfant est alors mis sous corticothérapie 24 jours, les transaminases régressent et se normalisent après 2 mois. Douze mois après, de nouveau remontée des transaminases qui se normalisent sans corticothérapie, en 1 mois. L'évolution a duré au total, 14 mois. (Figure n° 6)

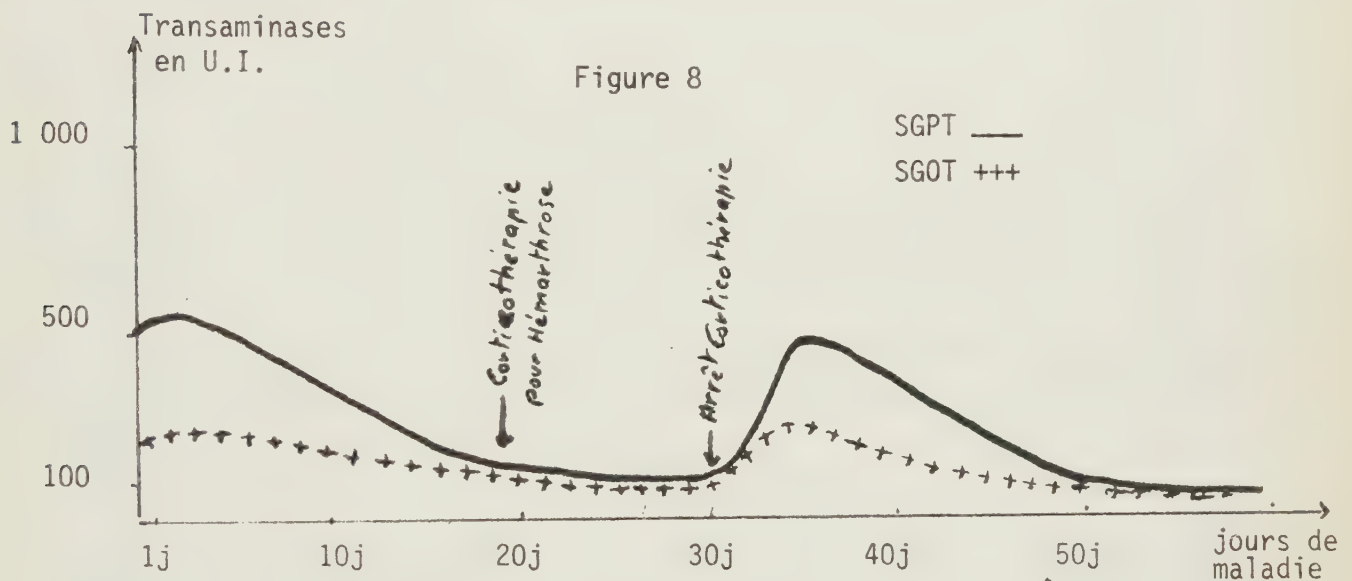


- Dans l'observation 31, l'hépatite anictérique a subi une 1ère rechute au bout de 30 jours d'évolution, qui a régressé sans traitement particulier, mais de nouveau rechute après 90 jours d'évolution, alors traitée par corticothérapie pendant 6 semaines qui a permis de normaliser définitivement le bilan. (Figure n° 7)



Dans 1 cas (observation n° 28), la corticothérapie a été prescrite non pas pour l'hépatite mais pour une hémarthrose. Un phénomène de rebond apparaît à son arrêt.

Les transaminases qui évoluaient normalement et étaient pratiquement normalisées après 3 semaines, ont une remontée brusque à l'arrêt de la corticothérapie instituée pour une hémarthrose du gros orteil et n'atteignent leur taux normal qu'après 50 jours (Figure n° 8).



b - 1 cas (observation n° 27) sous corticothérapie précoce :
traitement habituel de l'hépatite même non compliquée jusqu'à février 1971,
l'évolution s'est déroulée sans histoire.

COMMENTAIRES

L'évolution a été favorable dans 2 hépatites anictériques, le seul traitement ayant été le repos et un régime hépatique auquel était associé des hépatoprotecteurs. Dans 1 cas une corticothérapie a été instituée dès le début de l'hépatite, traitement habituel de l'hépatite jusqu'en 1971,

l'évolution a été également favorable. Dans 3 cas une corticothérapie a été prescrite secondairement, dans 2 cas devant la rechute de l'hépatite et permettant ainsi de normaliser son évolution, dans 1 cas alors que l'hépatite ne nécessitait pas de la cortisone, celle-ci était donnée pour une hémarthrose. Un phénomène de rebond est alors apparu après son arrêt.

V - COMPARAISON DES HEPATITES ICTERIQUES ET DES HEPATITES ANICTERIQUES DE MONTAIN

1) Clinique comparative

Cliniquement les hépatites anictériques sont moins souvent fébriles, 1 cas sur 6, pour 9 cas sur 18 chez les hépatites anictériques.

Elles n'ont présentés aucun signe rétentionnel : pas d'urines colorées, de selles décolorées ou de prurit. Elles ne se sont pas accompagnées d'hémorragies ou d'urticaire.

Une hépatomégalie a été présente dans 5 cas sur 6 chez les hépatites anictériques contre 15 sur 18 chez les hépatites ictériques. La splénomégalie 5 cas sur 6, contre 8 cas sur 18.

En général état général un peu plus altéré dans les hépatites ictériques.

2) Biologie comparative

Tests de rétention

Jamais perturbés dans les hépatites anictériques toujours dans les hépatites ictériques.

Tests d'insuffisance hépatocellulaire

Ils ont été peu ou pas perturbés dans les 2 types d'hépatite.

Tests d'inflammation

Ils ont été modifiés dans les mêmes proportions dans les deux types d'hépatite.

Test de Cytolyse

Ce sont les tests les plus perturbés dans les deux types d'hépatite, nettement moins dans les hépatites anictériques, valeur 2 à 3 fois moins élevées que dans les hépatites ictériques. Dans l'hépatite anictérique, les valeurs moyennes ont été de 250 u pour les SGOT et 400 u pour les SGPT alors que dans l'hépatite ictérique, les valeurs moyennes ont été de 1 000 u pour les SGOT et 1 200 u pour les SGPT.

3) Evolution comparée

L'évolution sur le plan clinique et biologique des hépatites ictériques s'est faite dans les mêmes délais que l'hépatite anictérique et même dans les délais plus courts pour certaines.

L'hépatomégalie et la splénomégalie ont disparu en moyenne dans les deux cas au bout de trois semaines.

La normalisation des transaminases s'est faite généralement pour les deux types d'hépatites en 4 semaines et même parfois plus longue pour l'hépatite anictérique, bien que leur valeur soit moins élevée que dans l'hépatite ictérique. Le délai d'évolution le plus long des transaminases a été de 14 mois pour l'hépatite anictérique, alors que dans l'hépatite ictérique il n'a été que de 100 jours.

C H A P I T R E I V

INCIDENCE DE L'HEPATITE D'INOCULATION CHEZ L'HEMOPHILE

I - FREQUENCE

1) La fréquence réelle de l'hépatite d'inoculation est extrêmement difficile à apprécier chez l'hémophile, car il semble que le virus A peut être transmis comme le virus B par inoculation et en particulier par la transfusion et se pose également le problème de la transmission digestive possible du virus B.

Certains éléments tendaient à faire sous-estimer la fréquence réelle de l'hépatite d'inoculation : le caractère tardif de l'ictère fait que souvent celui-ci n'est pas relié à sa vraie cause. Surtout les hépatites anictériques sont beaucoup plus fréquentes que les hépatites ictériques et on risque d'en laisser passer un certain nombre. Actuellement on se rend compte de la fréquence au Centre Médico-Scolaire de MONTAIN, car l'on pratique un bilan hépatique chez l'hémophile devant des signes cliniques dissociés et surtout du fait de la recherche systématique de l'antigène Australia et de l'anticorps correspondant.

Par contre comme ces ictères surviennent le plus souvent chez des hémophiles qui ont reçu des transfusions récentes, on tend à les considérer comme des hépatites d'inoculation ; mais il peut, en effet, s'agir d'un ictère hémolytique, parfois retardé, ou d'un subictère par résorption d'hématome, et surtout bien sûr d'une hépatite épidémique à virus A. L'ictère hémolytique et la résorption d'hématome sont faciles à éliminer par les bilans sanguins et

hépatique. Par contre il est parfois difficile, voire impossible, de différencier l'hépatite à virus B de l'hépatite à virus A.

2) Nous avons essayé de montrer un aperçu de la fréquence des hépatites d'inoculation ictérigènes chez l'hémophile, nous n'avons pas tenu compte des hépatites anictériques car avant ces sept dernières années elles passaient le plus souvent inaperçues et ne peuvent donc faire partie d'un calcul de fréquence tant soit peu valable.

A MONTAIN. 288 enfants ont fréquenté le Centre depuis 1958. 18 d'entre eux ont présenté une hépatite d'inoculation ictérigène alors qu'ils se trouvaient au Centre, ce qui fait une fréquence de 18/288 soit 6,25 %.

Si par ailleurs nous tenons compte des 12 enfants chez lesquels, en dehors de MONTAIN, des antécédents d'hépatite ictérique à origine post-transfusionnelle probable avaient été déclarés, le rapport se monte alors à 30/288 soit une fréquence de 10,4 %.

A LYON, la population d'hémophiles est de 362 malades, 66 de ces hémophiles sont des anciens de MONTAIN et 7 d'entre eux ont présenté une hépatite d'inoculation alors qu'ils se trouvaient au Centre Médico-scolaire. Parmi les 262 autres, 7 hépatites ictériques d'inoculation ont été signalées, 4 probables se sont déclarées à domicile et 4 que nous avons étudiées. La fréquence de ces hépatites ictériques est donc de 15/362 soit 4,1 %.

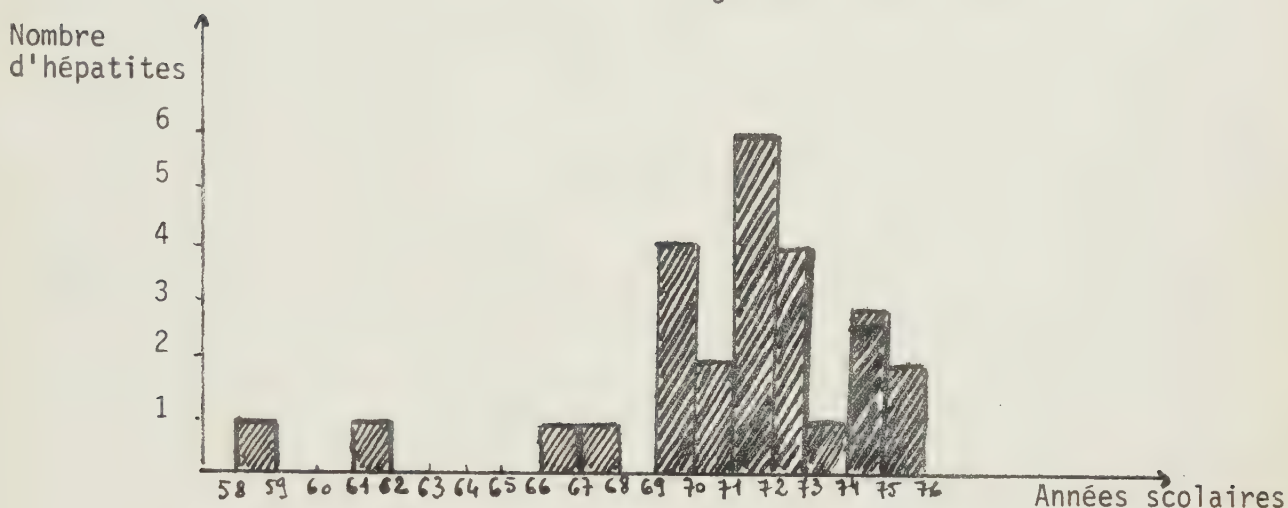
Si nous tenons compte uniquement des hémophiles non passés à MONTAIN, cette fréquence tombe à 8/262 soit 3 %.

II - REPARTITION DES HEPATITES A VIRUS B AU COURS DES ANNEES

Les 24 cas étudiés et suivis à MONTAIN, qu'ils soient de forme ictérique ou anictérique, se répartissent de la façon suivante sur les années scolaires : Figure n° 9, le nombre d'enfants étant toujours à peu près le même

chaque année scolaire, aux environs de 65. Dans notre histogramme nous avons rajouté 2 cas d'hépatite déclarées à l'entrée à MONTAIN.

Figure 9



A l'examen de cet histogramme, on remarque une certaine augmentation de fréquence, à partir de 1969, des hépatites à virus B chez les hémophiles de MONTAIN. Il se trouve que les 4 cas étudiés à LYON se situe également après cette date.

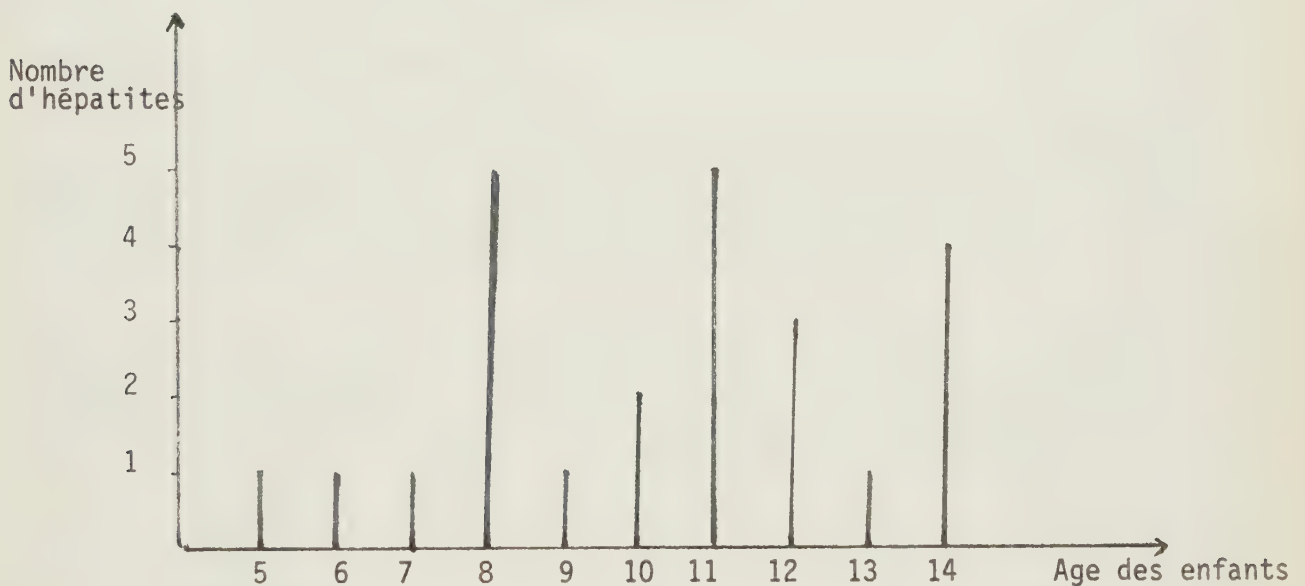
La fréquence des hépatites virales B augmente également dans la population générale. Ainsi aux Etats-Unis, les données épidémiologiques font apparaître une nette évolution de l'hépatite virale B. MAC COLLUM note une croissance indiscutable lors de son étude portant sur les années de 1967 à 1972 : la proportion des cas classés "hépatite B" passant de 5 % à 11,8 %. Ceci reflète à la fois une amélioration des possibilités diagnostic et une augmentation de sa fréquence.

Il semble actuellement apparaître une diminution dans la fréquence de ces hépatites, car 3 cas seulement ont signalé ces deux dernières années.

III - L'AGE DES ENFANTS AU MOMENT DE L'HEPATITE

Il ne semble pas avoir d'âge de prédilection quant à la survenue de ces hépatites (Figure n° 10).

Figure 10



VI - LE TYPE D'HEMOPHILIE

1) Si l'on prend les 288 hémophiles, passés à MONTAIN depuis 1958, répartis en 168 hémophiles A et 60 hémophiles B et que l'on prend les 36 hémophiles ayant fait une hépatite d'inoculation avant ou à MONTAIN, on trouve un pourcentage de 11,88 % d'hémophiles A et 16,6 % d'hémophiles B qui ont présenté une hépatite à virus B. On ne peut considérer cette différence comme significative.

2) La gravité de l'hémophilie ne semble pas jouer de rôle, car l'on note un pourcentage d'hépatite sensiblement le même parmi les hémophiles à forme majeure (grave et moyenne) et les hémophiles à forme légère (légère et frustrée). A MONTAIN parmi les 246 hémophiles atteints de forme majeure, 31 cas d'hépatite signalées ce qui fait un pourcentage de 12,6 %, tandis que parmi les 42 hémophiles atteints de forme légère 5 cas d'hépatite ont été signalées ce qui fait un pourcentage de 11,9 %.

V - LE ROLE DES TRANSFUSIONS

1) Le nombre

Nous avons divisé arbitrairement les hémophiles de MONTAIN en 4 groupes transfusionnels, groupe ayant reçu un nombre de transfusions de 0 à 10, de 10 à 20, de 20 à 40, de 40 et plus (Tableau n° 11).

Nombre de Transfusions	Nombre d'Enfants	Nombre d'Hépatites
0 à 10	71	6
10 à 20	68	6
20 à 40	76	6
40 et plus	73	6

TABLEAU N° 11

Nous trouvons le même pourcentage d'hépatites à virus B dans les populations ayant reçu un petit nombre, un nombre moyen ou très grand nombre de transfusions.

2) La qualité des produits injectés

Il est difficile d'en faire la part étant donné la fréquence des associations : Sang, Plasma, Fractions.

Pour chaque hépatite a été faite une enquête auprès des Centres de Transfusion qui avaient fourni les produits sanguins en communiquant chaque fois les numéros des flacons, les lots et éventuellement des dessiccations. Malheureusement ces enquêtes n'ont jamais abouti à retrouver un donneur contaminant ou un lot contaminé, soit qu'à l'époque la responsabilité des produits étaient invérifiables car non contrôlés pour l'antigène Australia, soit qu'au contraire ils aient été vérifiés et reconnus comme négatifs pour l'antigène, sauf dans un cas où un hémophile avait reçu les mêmes lots de PPSB qu'un autre ayant présenté une hépatite et permettant dans son cas de découvrir chez lui une hépatite anictérique.

C H A P I T R E V

FREQUENCE DE L'ANTIGENE AUSTRALIA CHEZ L'HEMOPHILE

L'antigène Australia a pu être recherché à partir de la fin de l'année 1969. La technique initiale d'immunodiffusion, puis électro-immunodiffusion, a été complétée par des techniques plus sensibles en particulier : radio-immunologique et hémagglutination.

I - TECHNIQUES D'ETUDE

1) Technique d'immunodiffusion simple

Selon la technique d'OUCHTERLONY, méthode simple qui est basée sur l'apparition d'une ligne de précipitation lors de la rencontre de l'antigène Australia et de l'anticorps spécifique qui diffusent dans un gel. C'est la méthode qui a permis la découverte de l'antigène Australia par BLUNBERG et PRINCE.

2) Technique d'électro-immunodiffusion

Technique également de précipitation 10 fois plus sensible que l'immunodiffusion, et plus rapide. Elle repose sur les migrations électrophorétiques opposées, dans des conditions d'électro-osmose appropriées, de l'antigène qui migre vers l'anode et de l'anticorps qui migre vers la cathode.

3) Technique d'hémagglutination

Le principe de cette méthode utilisée par VYAS est fondé sur l'agglutination par l'anticorps spécifique d'hématies revêtues d'antigène purifié. Le dépistage de l'antigène Australia consiste à rechercher l'inhibition de cette hémagglutination. Technique environ dix fois plus sensible que l'électro-immunodiffusion.

4) Technique radio-immunologique

Il s'agit d'une analyse par compétition vis-à-vis d'un anticorps spécifique entre un antigène Australia traceur marqué par un élément radioactif et un antigène Australia présent dans l'échantillon examiné, a tout d'abord été décrite par WALSH et collaborateurs. Selon les auteurs 20, 100 ou même 1 000 fois plus sensible que l'électro-immunodiffusion.

II - RESULTATS

Une étude systématique a porté de 1969 à 1976 sur 135 enfants hémophiles de MONTAIN, les examens étant pratiqués par le service du Dr TREPOU ou du Pr JOUVENCEAUX à LYON, la recherche de l'antigène Australia et de l'anticorps correspondant a été faite par immunodiffusion et électro-immunodiffusion. 88 de ces enfants, ont été suivis par le service du Pr SOULIER à Paris de 1972 à 1975, la recherche étant faite par immunodiffusion et électro-immunodiffusion, mais également par les méthodes plus sensibles d'hémagglutination et radio-immunologique.

1) Dans les examens faits à LYON

Les résultats trouvés par les méthodes d'immunodiffusion et électro-immunodiffusion. Sur 135 hémophiles étudiés :

- l'antigène Australia fut découvert dans 12 cas sur 135
soit 8,88 % ;

- l'anticorps correspondant fut découvert dans 42 cas sur 135
soit 31,11 %.

2) Dans les examens faits à PARIS

a - Les résultats trouvés par les méthodes d'immunodiffusion
et électro-immunodiffusion :

Sur 88 hémophiles étudiés, l'antigène Australia fut découvert
dans 3 cas sur 88 soit 3,4 %. Ces 3 cas faisant partie des 12 cas de LYON.

l'anticorps correspondant fut décou-
vert dans 26 cas sur 88 soit 29,5 %. Ces 26 cas faisant également partie des
42 cas de LYON.

b - Les résultats trouvés par les méthodes d'hémagglutina-
tion et radio-immunologique :

L'antigène même nombre de cas, 3 sur 88

L'anticorps correspondant dans 58 cas sur 88 soit 65,7 %.

On peut donc souligner que dans 32 cas sur 58 cas, ces deux
méthodes ont détecté des anticorps non détectés par l'immunodiffusion et
électro-immunodiffusion, soit près du double.

3) Hépatite virale

Parmi ces 135 enfants, 22 hépatites d'inoculation se sont déclai-
rées, elles font partie des 24 que nous avons étudiées dans les chapitres
précédents.

Dans ce groupe de 22 hépatites :

- l'antigène Australia a été découvert dans 4 cas, par méthode Immunodiffusion et Electro-immunodiffusion ;

- l'anticorps a été découvert dans 15 cas :

 - 8 cas par Immunodiffusion et électro-immunodiffusion

 - 7 cas hémagglutination et radio-immunologique alors que l'immunodiffusion et l'électro-immunodiffusion étaient négatives.

4) Devenir de l'antigène Australia et de l'anticorps

Leur évolution n'a été suivie que dans 13 cas d'hépatite.

- L'antigène dans 3 cas sur 4 : évolution suivie uniquement par immunodiffusion et électro-immunodiffusion. Il a persisté respectivement 1 mois, 4 mois et 1 an.

- L'anticorps dans 10 cas sur 15 :

 - dans 5 cas : évolution suivie par immunodiffusion et électro-immunodiffusion. Sa persistance est de

 - 2 mois dans 2 cas

 - 7 mois dans 1 cas

 - 8 mois dans 1 cas

 - 1 an dans 1 cas

 - dans 5 cas ; évolution suivie par hémagglutination et radio-immunologique. Sa persistance est de

 - 1 mois dans 1 cas

 - 4 mois dans 1 cas

 - 16 mois dans 2 cas

 - 17 mois dans 1 cas.

III - DISCUSSION

Si nous comparons notre étude avec celles d'autres auteurs, nous remarquons qu'ils trouvent également, le même pourcentage d'antigène Australia et d'anticorps chez les hémophiles, par les techniques d'immunodiffusion et d'électroimmunodiffusion. La fréquence des porteurs d'anticorps variant suivant les pays entre 18 % et 30 %, celle des porteurs d'antigène est évaluée à 5 %, la présence de l'antigène Australia étant souvent fugace et généralement le témoin d'une hépatite bénigne non ictérique. En 1969 SOULIER et collaborateurs ont trouvé 2,73 % porteurs d'antigène Australia et 15 % porteurs d'anticorps parmi une population de 73 hémophiles, la recherche étant faite uniquement par Immunodiffusion. En 1971 NORDENFELT et NILSSON qui ont recherché régulièrement pendant 18 mois, l'antigène Australia et des anticorps contre lui chez 60 malades atteints d'hémophilie A ou B ou de maladies de WILLEBRAND, traités comme il est habituel, ont trouvé l'anticorps dans 39 % des cas. Trois des malades ont eu l'antigène Australia dans leur sérum de façon transitoire.

Une autre catégorie de polytransfusés a été trouvé porteur de l'antigène Australia dans une très forte proportion (11 %) ce sont les hémopathies malignes. BLUMBERG avait d'ailleurs pensé, en 1965, à un lien possible entre l'antigène Australia et les leucémies.

La fréquence des porteurs de l'antigène Australia chez les hémodialysés s'est également avérée très importante. Elle est de l'ordre de 20 à 30 %. Environ la moitié de ces porteurs d'antigène Australia n'a jamais eu d'hépatite clinique ou biologique, l'autre moitié ayant présenté le plus souvent une hépatite anictérique. On observe une persistance de l'antigène Australia chez ces sujets due probablement à leur déficience immunitaire.

Tous les autres polytransfusés sont exposés au virus de l'hépatite notamment les opérés sous circulation extra corporelle chez lesquels on retrouve environ 10 fois plus de porteurs d'antigène Australia que dans la

population normale. Une étude faite à l'hôpital BROUSSAIS en 1971 a, par ailleurs, permis de montrer que des sujets hémodialysés pouvaient devenir porteurs de l'antigène Australia avant circulation extra-corporelle, donc avant toute transfusion.

Nous remarquons que le pourcentage des porteurs de l'antigène Australia chez les hémophiles, comparée à celui des autres polytransfusés, est sensiblement le même que celui des opérés sous circulation extra-corporelle. et celui des hémopathies malignes polytransfusés, mais inférieur à celui des hémodialysés.

Dans la population générale en France, selon GAZAL et collaborateurs, la fréquence de l'antigène Australia est de 0,2 à 0,6 %, fréquence moyenne parmi les autres populations européennes. Une statistique des antigènes Australia, pratiquée par JAUBERT en 1972, sur 7 545 donneurs par électro-immunodiffusion au C.D.T.S. de TOULON, a trouvé une fréquence de 0,265 % d'antigène alors qu'en 1975 STEYGER, MICOVINC et MAGNIN ont trouvé, par la même méthode 8,1 % d'antigène parmi 1 215 donneurs de sang grenoblois.

C H A P I T R E V I

APPLICATION AU DIAGNOSTIC DES ICTERES CHEZ LES HEMOPHILES

La survenue d'un ictère chez l'hémophile doit faire penser en premier lieu par sa fréquence à l'hépatite d'inoculation, puis secondairement à l'hépatite épidémique, en dernier à l'ictère hémolytique et accessoirement à la résorption d'hématome.

Le diagnostic d'hépatite d'inoculation repose sur la notion de transfusion responsable, sur le syndrome clinique et biologique de l'hépatite : syndrome clinique comportant de la température, des troubles digestifs, un ictère plus ou moins marqué avec urines foncées, selles décolorées, une hépatomégalie et une splénomégalie pas toujours présentes ; syndrome biologique avec V.S. modérément accélérée, hémogramme faisant apparaître une leucopénie avec neutropénie, bilan d'hémolyse normal et bilan hépatique perturbé objectivant une atteinte plus ou moins importante des fonctions hépatiques portant surtout sur le syndrome de Cytolyse. Ce qui permet d'affirmer l'hépatite d'inoculation, c'est son incubation moyenne de l'ordre de trois mois après la notion de transfusion responsable, mais surtout la découverte de l'antigène Australia et l'apparition de l'anticorps correspondant chez le sujet qui l'a présentée. Le diagnostic d'hépatite sérique peut être confirmé lorsque les produits sont retrouvés et lorsqu'on détecte chez eux l'antigène Australia.

Le diagnostic d'hépatite épidémique se pose sur des mêmes données biologiques et cliniques que l'hépatite d'inoculation, mais ce qui le différencie d'elle c'est qu'on ne retrouve pas de notion d'acte transfusionnel responsable ou de transfusions dans les délais habituels pouvant correspondre à

l'incubation d'une hépatite à virus B, ce qui n'est pas aisé parfois, car les délais d'incubation de l'hépatite d'inoculation peuvent être d'un an. L'hépatite infectieuse, par ailleurs, survient le plus souvent par épidémie, le temps moyen d'incubation de 2 à 3 semaines étant nettement plus court que celui de l'hépatite à virus B. Il faut noter que dans certains cas il est difficile, voire impossible, quand la recherche de l'antigène Australia est négative, de différencier l'hépatite à virus B de l'hépatite à virus A, car il semble que le virus A peut être transmis comme le virus B par inoculation et se pose également le problème de la transmission digestive possible du virus B.

L'ictère de l'anémie hémolytique est un ictère précoce survenant 1 à 2 jours après des transfusions de plasma antihémophilique, parfois retardé mais dont le délai d'apparition n'atteint jamais le temps d'incubation d'une hépatite épidémique. Contrairement aux hépatites, il touche uniquement les hémophiles de groupe A, B ou AB et survient après des transfusions abondantes de plasma antihémophilique. Son diagnostic repose sur son délai d'apparition, le groupe sanguin de l'hémophile, la notion de plasma responsable, sur le syndrome clinique de l'anémie hémolytique mais surtout sur le bilan biologique : bilan hépatique normal et bilan d'hémolyse très perturbé avec à l'hémogramme une anémie importante et une réticulose très augmentée accompagnées d'une hyperbilirubinémie libre ; avec résistances globulaires diminuées, tests immunologiques positifs prouvant la présence d'anticorps de type agglutinines anti A ou anti B dans le sérum ou sur les hématies du malade. Ce diagnostic est confirmé biologiquement par la découverte lorsqu'il est possible, d'agglutinines anti A ou anti B dans les flacons de plasma responsables.

Le diagnostic d'ictère par résorption d'hématome chez l'hémophile se pose en fait rarement. Il est en général fait facilement par l'examen clinique et par la négativité du bilan d'hémolyse et du bilan hépatique.

C H A P I T R E V I I

PROPHYLAXIE

La prophylaxie de l'hépatite transfusionnelle chez le receveur de sang ou dérivés sanguins, donc tout particulièrement chez l'hémophile, a fait un bon en avant depuis la découverte de l'antigène Australia. La responsabilité des donneurs de sang dans les hépatites post transfusionnelles est démontrée, puisque 50 % environ des receveurs d'un flacon de sang porteur de l'antigène Australia développent une hépatite. Devant ces chiffres impressionnants et le risque qu'encourt le receveur, l'exclusion du sang de tels sujets est une mesure qui s'impose et qui a été rendu obligatoire en France. De plus l'arrêté du 28 septembre 1971 publié au Journal Officiel du 7 octobre 1971 a rendu obligatoire le dépistage de l'antigène Australia sur chaque flacon de sang. La détection doit se faire également sur les dérivés du sang, les concentrés globulaires, le plasma et les dérivés plasmatiques. Les travaux de SCHROEBER et ceux de ZUCKERMANN renforcent les notions acquises sur le risque de transmettre le virus de l'hépatite par certaines fractions de plasma. Il est maintenant démontré que l'antigène Australia se retrouve dans le cryoprécipité.

Le risque de transmission d'une hépatite par le sang et ses dérivés chez les transfusés est considérablement diminué mais il est possible que l'antigène Australia se trouve chez certains sujets à un taux inférieur au seuil de sensibilité de la technique de dépistage. L'arrêté du 29 septembre 1971 n'impose pas une technique particulière de **dépistage** de l'antigène, toutefois l'électro-immunodiffusion était conseillée par la Société Nationale de Transfusion. Cette technique, actuellement, ne semble plus suffisante. Selon

SOULIER, le pourcentage d'antigène non dépisté en électro-immunodiffusion est très supérieur à 15 % et peut atteindre 50 %. Il conseille donc d'éliminer l'électro-immunodiffusion pour une méthode plus sensible, par exemple l'héماغglutination massive et même lorsqu'il est possible par une méthode radio-immunologique.

Parallèlement EVEQUE et collaborateurs ont démontré que l'électro-immunodiffusion manque nettement de sensibilité pour détecter l'antigène Australia dans les pools de plasma et fractions plasmatiques, si le plasma d'origine a un taux d'antigène relativement faible. Ils préconisent également l'utilisation de la méthode radio-immunologique.

Eliminer du don du sang les porteurs d'antigène Australia, ainsi que les produits sanguins où il est détecté n'est pas suffisant, d'autres sources peuvent être en cause. En premier lieu, il faut faire intervenir la seringue et l'aiguille qui sont d'excellents vecteurs du virus de l'hépatite B, puisqu'il est résistant à la chaleur et à de nombreux agents chimiques. Problème résolu actuellement à MONTAIN comme dans les milieux hospitaliers, par l'utilisation de matériel à usage unique tant pour les aiguilles que pour les seringues. La contamination par voie orale et même par voie aérienne étant envisagée, des mesures d'hygiène sont à prescrire. L'isolement pourrait être utile, mais il est difficile de savoir pendant quelle durée le porteur d'antigène Australia est contaminant, d'autre part le portage ayant duré parfois plus d'une année chez nos hémophiles il est impossible de l'isoler pendant cette durée.

Un autre moyen prophylactique de l'hépatite post transfusionnelle a été l'utilisation de Gamma globulines non spécifiques. Utilisés depuis de nombreuses années, les résultats ne furent pas très concluants. Par contre SOULIER et collaborateurs, ont eu l'idée de préparer des Gamma globulines anti Australia par fractionnement de COHN de plasmas de donneurs porteurs d'anticorps anti Australia. Elles ont été utilisées sur 85 sujets dans un but préventif, après transfusion involontaire d'un sang porteur de l'antigène Australia

ou à la suite d'une contamination accidentelle chez le personnel hospitalier et de laboratoire. Les premiers résultats sont encourageants : bonne protection et possibilité d'une immunisation active s'ajoutant à l'immunisation passive provisoire. Les travaux de PRINCE vont également dans ce sens.

Enfin les travaux de KRUGMAN et collaborateurs, et ceux de SOULIER et collaborateurs offrent l'espoir d'une vaccination future.

C O N C L U S I O N

Les ictères sont devenus particulièrement fréquents chez les hémophiles dans la mesure où ils sont des sujets polytransfusés.

Dans une population totale de 550 hémophiles, suivie à LYON et au Centre Médico-scolaire de MONTAIN, des ictères se sont produits chez 47 hémophiles sur 550. Parmi ceux-ci nous n'avons retenu que 32 observations où l'ictère apparaît certainement comme post transfusionnel, nous avons écarté en particulier 6 cas d'hépatite épidémique.

Parmi ces ictères post transfusionnels l'ictère hémolytique est possible, apparaissant uniquement chez des hémophiles de groupe sanguin A ou B, au cours même des transfusions massives de plasma lyophilisé préparé à partir de pools de plasma qui contenaient des taux élevés d'agglutinines anti A ou anti B. Nous en rapportons 4 observations où le diagnostic est purement hématologique, fait par le bilan d'hémolyse. Ces 4 cas ont été observés avant 1967, depuis cette époque nous n'en avons plus observés de cas, parce que des précautions ont été prises par le Centre de Transfusion de LYON pour éliminer tout les donneurs ayant des taux élevés d'agglutinine anti A ou anti B et recontrôler le taux des pools de plasma. L'usage actuel des fractions antihémophiliques : cryoprécipité dans l'hémophilie A ou PPSB dans l'hémophilie B a permis de voir disparaître les accidents d'hémolyse parce que les agglutinines anti A et anti B sont en grande partie éliminées de ces fractions.

Dans 22 cas observés, plusieurs semaines ou plusieurs mois après des transfusions, les examens biologiques nous ont conduit à affirmer l'ictère par hépatite et à penser à une hépatite d'inoculation par transfusion. La

découverte de l'antigène Australia dans 3 cas et de l'anticorps correspondant dans 11 cas, recherches pratiquées sur 18 cas, venait confirmer la notion d'hépatite à virus B. Tous ces cas ont guéri autant qu'on puisse l'affirmer avec un recul de quelques années pour certain. Le repos et le régime ont suffi à assurer la guérison en 1 mois dans 12 cas. Dans 10 cas une corticothérapie, primitive (8 cas) ou secondaire (2 cas), motivée par une évolution prolongée ou même rechute, a permis la guérison avec cependant des phénomènes de rebond dans deux cas.

A côté de ces hépatites d'inoculation ictérogènes ont été observés à MONTAIN 6 cas d'hépatite anictérique. Les tests biologiques étaient les mêmes, l'évolution pratiquement la même.

Une recherche systématique de l'antigène Australia et de l'anticorps correspondant a été pratiquée sur 135 enfants hémophiles de MONTAIN entre 1969 et 1976. Cette recherche pratiquée à LYON par immunodiffusion et électro-immunodiffusion par le Dr TREPO au Laboratoire d'Hygiène de l'Université et par le Pr JOUVENCEAUX au Centre Régional de Transfusion a conduit à trouver l'antigène chez 8,88 % d'hémophiles et l'anticorps chez 31,11 % d'hémophiles. Chez 85 de ces enfants d'autres recherches ont été effectuées à PARIS dans le laboratoire du Pr SOULIER au Centre National de Transfusion Sanguine par les mêmes méthodes qui ont montré les mêmes sensibilités et par deux autres méthodes plus sensibles l'hémagglutination et la méthode radio-immunologique qui ont donné pour les anticorps un pourcentage de 65,7 % réactions positives. Ces résultats sont en accord avec ceux d'autres auteurs. Le pourcentage des porteurs d'antigène chez les hémophiles est inférieur à celui des hémodialysés mais comparable à celui des hémopathies polytransfusées et aux opérés sous circulation extra-corporelle.

La prophylaxie de ces ictères post transfusionnels et de l'hépatite d'inoculation chez les hémophiles incombe surtout au Centre de Transfusion Sanguine. Pour l'ictère hémolytique, elle est actuellement bien mise au point : l'élimination des donneurs à taux élevés d'agglutinines anti A ou anti B, le

contrôle en titre d'agglutinines des pools de plasma, l'usage de plus en plus répandu des fractions antihémophiliques permettent de ne plus voir cette complication. La prophylaxie des hépatites d'inoculation est en cours mais reste un peu décevante : les méthodes de recherche de l'antigène Australia n'étant pas toujours assez sensibles. Des préparations de Gamma globulines à partir de donne rs porteurs d'anticorps anti Australia permettent d'envisager dans les années à venir une immunisation passive. Un jour peut être pourra-t-on mettre au point une vaccination.

Le Président de la Thèse :
(nom et signature)
PR RÉVOL

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LYON, le 1 - OCT. 1976

Vu, le Directeur de l'U.E.R.
GIANGE-BLANCHE,

B. SALLE

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales,



D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E

Nous n'avons pas la prétention d'avoir fait une bibliographie exhaustive, nous rapportons seulement ici la bibliographie des auteurs cités dans cette thèse.

ALMEIDA J.D., KUTALILAKE A.E., and Col. and WATERSON A.P.

Possible airborne spread of serum-hepatitis virus within a haemodialyses unit.

LANCET, 1971, 849.

AMOUCHE P.J. et DROUET J.

Dosage radio-immunologique de l'antigène Australia

NOV. REV. FRANC. HEMT., 1971, 11, 656.

AUBERT E.F., BOURMANN K.E., DOOD B.E. and LOUTIT J.F.

The universal donor with high titre isoagglutinins, the effect of anti A isoagglutinins on recipients of group A.

BRIT. MED. J., 1942, 1, 659.

BENAMON-DJIANE D.

Détection de l'antigène HB et de l'anticorps anti HB par hémagglutination passive.

IXe CONGRES NAT. de T.S. : 30 mai au 2 avril 1973.

BLUMBERG B.S., ALTER H.J., VISNICH S.

A "New" antigen in leukemia sera.

J.A.M.A., 1965, 191, 541.

BLUMBERG B.S. and GERSTLEY B.J.S.

A serum antigen (Australia antigen) in Down"sndrome, leukemia and hepatitis.

ANN. INTER. MED., 1967, 66, 924.

BLUMBERG B.S., SUTNICK A.I. and LONDON T.

Australia antigen and hepatitis.

J.A.M.A., 1969, 207, 1895.

DARNBOROUGH J.

The anti A and anti B antibody content of pooled-plasma.

J. CLIN. PATH., 1963, 16, 74.

DELMAS-MARSALET Y. et Collaborateurs.

Anémies hémolytiques dues à la plasmathérapie ches les hémophiles.

REV. FRANC. TRANSF., 1969, 12, 361.

EBERT P.V. and EMERSON C.P. Jr

A clinical study of transfusion reaction. The hemolytic effect of Group O. Blood and Pooled Plasma containing incompatible isoagglutinin.

J. CLIN. INVEST., 1964, 25, 627.

ERWIN D.M., CHRISTIAN R.M. and YOUNG L.C.

Dangerous universal donors.

BLOOD, 1950, 5, 553.

EVEQUE Ph et Coll.

Recherche de l'antigène Australia dans les produits de fractionnement du plasma humain.

REV. FRANC. TRANSF., 1974, 18, 87.

GASSER L.

Akute hämolytische krisen nach plasma transfusionen bei dystrophisch-toscischen sanglingen.

HEL. PAED ACT, 1945, 1, 58.

GAZAL P., ROBINET J., LEVY M., BLANC R.

Géographie et démographie de la Virose Australia chez les sujets apparemment sains.

NOUV. REV. FRANC. HEMAT., 1972, 12, 526.

GROVE, RAMUSSEN M., SHAW R.S. and MARCEAU E.

Hemolytic transfusion reaction in group A patient receiving group O blood (containing immun anti A antibodies in high titre).

AMER. J. CLIN. PATH., 1953, 23, 828.

JAUBERT R.

Statistique des antigènes Australia détectés au C.T.S. de Toulon.

REV. FRANC. TRANSF., 1972, 15, 463.

KEIDAN S.E., LOHUAR E., MAINWARING R.

Acute Anuria in a hemophiliac : Due to transfusion of Incompatible plasma.

LANCET, 1966, 179, 182.

KRUGMAN S., GILES J.P., HAMMOND J.

Viral hepatitis, type B (MS-2 stain). Studies on active immunization.

J.A.M.A., 1971, 217, 42.

KUNST V.A.J.M., HAANEN C. and WILLEMS F. Th. C.

Serum hepatitis in hemophiliacs and Australia SH antigen in cryoprecipitate and PPSB heamophilia (VIth Congress of the World Federation of Haemophilia).

INTERNATIONAL SYMPOSIUM 1970, BADEN AUSTRIA p 401.

LANDER J.J., HOLLAND P.V., ALTER A.S. and coll.

Antibody to hepatitis associated antigen, frequency and pattern of response as detected by radioimmunoprecipitation.

J.A.M.A., 1972, 220, 1 079.

LAUNOIS J.P., LEBOUCHARD Ph et CACHIN M.

Antigène Australia et hépatite chronique chez les donneurs de sang.
SEM. HOP. PARIS, 1976, 52, 669.

MAC COLLUM R.W.

Epidemiology of Infection with type B virus.
AM. J. DIS. CHILD., 1972, 123, 364.

NORDENFELT E. and NILSSON I.M.

Antibodies against Australia-Antigen in Haemophilia.
REV. EUROP. ETUDES CLIN. et BIOL., 1971, 16, 151.

OBERMAN A., BARNES A. and GINTHER J.

Erythrocyte sensitization and anemia due to isoantibodies in lyophilized pooled plasma.
J.A.M.A., 1961, 198, 323.

OKOCHI K., MAYUMI M., HAGUINA Y. and SAITO N.

Evaluation of frequency of Australia antigen in blood donors of Tokyo by means of immune adherence hemagglutination technique.
VOX SANG., 1972, 19, 332.

PRINCE A.M.

An antigen detected in blood during the incubation period of serum hepatitis.
PROC. NAT. ACAD. SCI., 1968, 60, 814.

PRINCE A.M., BROTMAN B., CHERUBIN C.E.

Immune response in patients who received blood containing serum hepatitis antigen.
AM. J. DIS. CHILD., 1972, 123, 415.

PRINCE A.M., SCZMUNESS W., WOODS K.R. and GRADY G.F.

Antibody against serum - hepatitis antigen. Prevalence and potential use as immune serum globulin in prevention of serum-hepatitis infections. NEW ENGL. J. MED., 1971, 285, 933.

RUTZKY P., COHEN F. and ZUELZER W.W.

Anti A agglutinin in pooled plasma as a cause of hemolytic anemia. BLOOD, 1956, 11, 403.

SCHULMAN N.R. and BARKER L.F.

Virus-like antigen, antibody, and antigen-antibody complexes in hepatitis measured by complement fixation.

SCHROEDER D.D. and MOZEN H.M.

Australia antigen : distribution during Cohn ethanol fractionation of human plasma. SCIENCE, 1970, 168, 1 462.

SEELER R.A. and MUFSON M.A.

Development and persistence of antibody to hepatitis associated (Australia) antigen in patients with Hemophilia. J. INFECT. DIS., 1971, 123, 280.

SOULIER J.P.

Données récentes concernant l'hépatite d'inoculation. COLL. IMMUNOHEMAT. Avril 1968

SOULIER J.P.

Détection de routine de l'antigène HBS dans les organismes de transfusion sanguine. REV. FRANC. TRANSF., 1975, 18, 177.

SOULIER J.P. et coll.

Prévention of virus B hepatitis (SH hepatitis). AM. J. DIS. CHILDREN, 1972, 123, 429.

SOULIER J.P., COUROUCE-PAUTY A.M. et BENAMON-DJIANE D.

Prévention de l'hépatite à virus B par des immunoglobulines spécifiques anti Australia.

REV. FRANC. TRANSF., 1972, 15, 377.

SOULIER J.P., COUROUCE-PAUTY A.M. et BENAMON-DJIANE D.

Etude immunologique des hépatites à virus. Recherche de l'antigène Australia et de l'anticorps correspondant.

REV. FRANC. TRANSF., 1969, 12, 361.

SOULIER J.P., COUROUCE-PAUTY A.M. et BENAMON-DJIANE D.

Recherche de l'antigène Australia et l'anticorps correspondant.

PRESS. MED., 1970, 78, 487.

SOULIER J.P., COUROUCE-PAUTY A.M. and BENAMON-DJIANE D.

Study of the Australia antigen and of the correspondig antibody in blood donors in Paris.

VOX. SANG., 1970, 19, 345.

SOULIER J.P. et GOZIN D.

Standardisation des méthodes de fixation du complément pour la détection de l'antigène Australia.

NOV. REV. FRANC. HEMAT., 1971, 11, 669.

STEYGER, MICOVIN C. et MAGNIN R.

Détection à Grenoble de l'antigène Australia.

REV. FRANC. TRANSF., 1975, 18, 227.

TERRIER E., SIMONNEAU M., TRAN G. et JAULMES B.

La recherche de l'antigène Australia en pratique transfusionnelle hospitalière.

REV. FRANC. TRANSF., 1971, 14, 411.

TERRIER E., SIMONNEAU M., GAUDY Y., TRAN G., JAULMES B. et DUBOST C.

Antigène Australia et transfusion sanguine. A propos de la chirurgie sous circulation extracorporelle.

NOV. PRESSE MED., 1972, 1, 645.

TOPLEY E. and coll.

The relation of the Isoagglutinins in Pooled plasma to the Hemolytic anemia of burm.

J. CLIN. PATH., 1963, 16, 79.

VYAS G.N. and SHULMANN N.R.

Hemagglutination assay for antigen and antibody associated with viral hepatitis.

SCIENCE, 1970, 170, 332.

WALSH J.H., YALOW R.S. and BERSON S.A.

Detection of Australia antigen and antibody by means of radioimmuno assay techniques.

J. INFECT. DIS., 1970, 121, 550

ZUCKERMAN A.J., TAYLOR P.E., BIRD R.G. and RUSSEL S.M.

The Australia hepatitis associated antigen in fibrinogen and other fractions of human plasma.

J. CLIN. PATH., 1971, 24, 2.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	P.	1
CHAPITRE I : ICTERES HEMOLYTIQUES		
- Observations 1 à 4	P.	2
- Commentaires	P.	14
CHAPITRE II : ICTERES PAR HEPATITE D'INOCULATION		
1e Partie : OBSERVATIONS DE MONTAIN		
-,Observations 5 à 22	P.	28
- Commentaires	P.	67
2e Partie : OBSERVATIONS DE LYON		
- Observations 23 à 26	P.	82
- Commentaires	P.	86
CHAPITRE III : HEPATITES ANICTERIQUES D'INOCULATION		
- Observations 27 à 32	P.	90
- Commentaires	P.	101
CHAPITRE IV : INCIDENCE DE L'HEPATITE D'INOCULATION CHEZ L'HEMOPHILE	P.	111
CHAPITRE V : FREQUENCE DE L'ANTIGENE AUSTRALIA CHEZ L'HEMOPHILE	P.	117

CHAPITRE VI : APPLICATION DU DIAGNOSTIC DES ICTERES CHEZ L'HEMOPHILE	P. 123
CHAPITRE VII : PROPHYLAXIE	P. 125
CONCLUSION	P. 128
BIBLIOGRAPHIE	P. 131

I. C. VAUBECOUR
l'Imprimerie des étudiants lyonnais
11 et 13 Rue Vaubecour
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85

I. C. VAUBECOUR
l'Imprimerie des étudiants lyonnais
11 et 13 Rue Vaubecour
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85